

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacología**



**TESIS DOCTORAL**

**Interoperabilidad aplicada a la atención farmacéutica de pacientes con insuficiencia renal**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Marta Gallego Úbeda**

Directores

**Federico Tutau Gómez  
Irene Iglesias Peinado**

**Madrid, 2016**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**



**INTEROPERABILIDAD APLICADA A LA**  
**ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE PACIENTES**  
**CON INSUFICIENCIA RENAL**

**Tesis doctoral** que, para optar al grado de Doctora en Farmacia presenta

**Marta Gallego Úbeda**  
**Madrid, 2015**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE FARMACIA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**INTEROPERABILIDAD APLICADA A LA  
ATENCIÓN FARMACÉUTICA DE PACIENTES  
CON INSUFICIENCIA RENAL**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR:  
Marta Gallego Úbeda**

**Directores:  
Federico Tutau Gómez  
Irene Iglesias Peinado**

**Madrid, 2015**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE FARMACIA**  
**Departamento de Farmacología**

Dr. Federico Tutau Gómez, Jefe de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario del Henares de Madrid y Dra. Irene Iglesias Peinado, Vicedecana de alumnos, Extensión Universitaria y Prácticas Tuteladas, y Coordinadora del Grado en Farmacia en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

**CERTIFICAN:**

Que la Tesis Doctoral que lleva por título “Interoperabilidad aplicada a la atención farmacéutica de pacientes con insuficiencia renal”, realizada por la licenciada Dña. Marta Gallego Úbeda, bajo nuestra dirección, reúne todos y cada uno de los requisitos necesarios para optar al grado de Doctor en Farmacia.

Y para que así conste a los efectos oportunos firmamos el presente en Madrid, a 23 de octubre de 2015.

Dr. Federico Tutau Gómez

Dra. Irene Iglesias Peinado



## AGRADECIMIENTOS

Doy mi más sincero agradecimiento a las siguientes personas, sin las cuales la realización y presentación de mi tesis no hubiera podido ser una realidad:

En primer lugar, a mis directores de tesis. Gracias al Dr. Federico Tutau por darme la oportunidad de trabajar con él y con todo el equipo de farmacia del Hospital del Henares en el año 2010, por ser la persona que me animó a emprender este viaje, por su gran entusiasmo e implicación, por sus conocimientos y experiencia aportados y por darme ánimos a lo largo de éste arduo camino. Igualmente agradecer a la Dra. Irene Iglesias por su colaboración y confianza en el proyecto.

A mis compañeras farmacéuticas y técnicos del Hospital del Henares, en especial a Laura, Marian y Amaia, por su apoyo, sus consejos y sus ánimos en los momentos en los que me era difícil continuar. Gracias por hacerme el día a día en el trabajo más fácil.

A mi compañera Ana de Lorenzo, gracias por contribuir con tanta ilusión a la puesta en marcha de nuestro proyecto.

Gracias al Dr. Regino Serrano por sus aportaciones clínicas y a Santiago Borrás por su implicación en el desarrollo informático de la herramienta.

Gracias a Diana Monge por los conocimientos de estadística proporcionados, lo que ha permitido el diseño y la comprensión de los resultados de este trabajo.

A mi familia; a mis padres por todos los valores que me habéis aportado, por todas las oportunidades que con gran esfuerzo me habéis dado, por vuestro apoyo y cariño incondicional y por vuestro tiempo que tanto he necesitado. A mi hermano Pablo, por estar siempre cuando le necesito, por sus consejos y palabras siempre buenos. Parte de esta tesis es vuestra.

A Carmen y Cándido, gracias por vuestro interés en mi proyecto, por vuestra ayuda y tiempo, por confiar en mí.

A mi amiga Amaia, gracias por creer en mí, en mis retos. Gracias por tu apoyo en todo lo que necesito.





Por último, a mi gran compañero en esta vida y a la persona que más quiero junto con mis hijos Nicolás y Hugo. Gracias por tu apoyo, por tu gran paciencia en los momentos difíciles, por tu bondad y grandes consejos. Gracias por el tiempo que os he robado.

A todos, muchas gracias.

***“Pon tu corazón, mente, intelecto y alma incluso en tus actos más pequeños. Ese es el secreto del éxito.”***

Swami Sivananda.

***“A veces sentimos que lo que hacemos es tan solo una gota en el mar, pero el mar sería menos si le faltara una gota.”***

Madre Teresa de Calcuta.



## DEDICATORIA

*A Rafa, Nico y Hugo.*



## ***ÍNDICE***



# ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	1
ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.....	4
1. INTRODUCCIÓN .....	11
1.1. ENFERMEDAD RENAL. ....	11
1.1.1. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL.....	11
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL.....	29
1.1.3. ENFERMEDAD RENAL COMO PROBLEMA SOCIO SANITARIO.....	32
1.1.4. EVALUACIÓN DEL NIVEL DE FUNCIÓN RENAL: FILTRADO GLOMERULAR Y DEL DAÑO RENAL: COCIENTE ALBUMINA/CEATININA.....	34
1.1.5. TRATAMIENTO. ....	39
1.2. MANEJO DE FÁRMACOS EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL. ....	44
1.3. SEGURIDAD EN LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	50
1.3.1. TERMINOLOGÍA.....	50
1.3.2. ERRORES DE MEDICACIÓN. ....	53
1.4. INTEROPERABILIDAD.....	72
1.4.1. DEFINICIÓN. ....	72
1.4.2. PRINCIPIOS Y REQUISITOS DE INTEROPERABILIDAD. ....	73
1.4.3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA INTEROPERABILIDAD. ....	74
1.4.4. METODOLOGÍA PARA LA IMPLANTACIÓN DE SISTEMAS INTEROPERABLES. ....	75
1.4.5. INTEROPERABILIDAD APLICADA A LA ATENCIÓN SANITARIA: NUEVAS TECNOLOGÍAS Y SEGURIDAD DEL PACIENTE.....	76
3.1. PRINCIPAL.....	87
3.2. SECUNDARIOS. ....	87
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	91
4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	91



4.1.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	109
5.1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LAS INTERVENCIONES POR PERIODO. ....	115
5.1.1. PERIODO 0 (octubre 2009- febrero 2010).....	115
5.1.2. PERIODO 1 (octubre 2010- febrero 2011).....	117
5.1.3. PERIODO 2 (octubre 2011- febrero 2012).....	120
5.2. INTERVENCIONES NO EVALUABLES.....	124
5.3. TIPO DE TOXICIDAD ENCONTRADA. ....	125
5.4. ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.....	125
6.1. OBJETIVOS. ....	153
6.2. DATOS DESCRIPTIVOS DE LOS PACIENTES. ....	155
6.3. VALIDEZ INTERNA Y DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	157
6.3.1. VALIDEZ INTERNA.....	157
6.3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	158
6.4. ANÁLISIS EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.....	160
7. CONCLUSIONES.....	169
8. BIBLIOGRAFÍA.....	173
9. PUBLICACIONES RELACIONADAS.....	189
10. ANEXOS.....	193
11. RESUMEN EN INGLÉS .....	229

## ***ÍNDICE DE ABREVIATURAS***

ACR:	Cociente entre la concentración de albúmina y Cr en orina.
ADQI:	Adequate Dialysis Quality Initiative.
AF:	Atención farmacéutica.
AHA:	American Hospital Association.
AHRQ:	Agency for Healthcare Research and Quality.
AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos.
APEAS:	Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria.
ARA II:	Antagonistas de los receptores de angiotensina II.
ASHP:	American Society of Health-System Pharmacists.
BPS:	Board of Pharmaceutical Specialties.
CG:	Cockcroft-Gault.
CKD-EPI:	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.
ClCr:	Aclaramiento de creatinina.
CMBD:	Conjunto mínimo de datos del hospital.
CMV:	Citomegalovirus.
Cr:	Creatinina.
Crp:	Creatinina plasmática.
Crs:	Concentración de creatinina sérica.
Cru:	Creatinina en orina.
DE:	Desviación estándar.
DP:	Dialisis peritoneal.
EA:	Efecto adverso.
EFNa:	Excreción fraccional de sodio.
EICTA:	European information technologies trade association.
EM :	Error de medicación.
EMOPEM:	Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación.
ENEAs:	Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización.
EPIDEA:	Estudio de la prevalencia de efectos adversos en la asistencia hospitalaria de la Comunidad Valenciana.
EPIRCE:	Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España.
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ERC:	Enfermedad renal crónica.
ERCA:	Enfermedad renal crónica avanzada.
EROCAP:	Prevalencia de la insuficiencia renal en centros de atención primaria en España.

ERPHOS:	Enfermedad Renal en Pacientes hospitalizados.
FG:	Filtrado glomerular.
FRA:	Fracaso renal agudo.
FSH:	Hormona folículo estimulante.
GAO:	General Accounting Office, Health, Education and Human Services Division.
GH:	Hormona de crecimiento.
Hb:	Hemoglobina.
HD:	Hemodialisis.
HTA:	Hipertensión arterial.
IECA:	Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina.
IFR:	Índice de fallo renal.
IHI:	Institute for Healthcare Improvement.
IM:	Vía Intramuscular.
IOM:	Institute of Medicine, Committee on Quality Health Care in America.
IR:	Insuficiencia renal.
ISAT:	Índice de saturación de transferrina.
ISMP:	Institute for Safe Medication Practices.
IV:	Vía intravenosa.
JCAHO:	Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations.
KIDIGO:	Kidney disease improving global outcomes.
LH:	Hormona luteinizante.
MDRD:	Modification of Diet in Renal Disease.
MERENA:	Morbi-mortalidad en la enfermedad renal crónica en pacientes diabéticos y no diabéticos.
MHA:	Massachusetts Hospital Association.
NCCMERP:	National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention.
NDKEP:	National Kidney Disease Education Program.
NHANESIII:	Third National Health and Nutrition Examination.
NICE:	National Institute for Health and Clinical Excellence.
NKF-	
K/DOQI:	National Kidney Foundation (NKF) Kidney disease Outcomes Quality Initiative.
NTA:	Necrosis tubular aguda.
NTIA:	Nefritis tubulointersticiales agudas.
NUS/BUN:	Nitrógeno ureico sanguíneo.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PA:	Presión arterial.

PCR:	Proteína C reactiva
PIER:	Pacientes incidentes con insuficiencia renal crónica en las unidades de Nefrología en España.
ppm:	Pacientes por millón de población.
PRM:	Problema relacionado con la medicación.
PTH:	Paratohormona.
RAM:	Reacciones adversas a medicamentos
RNM:	Resultado negativo asociado con la medicación.
SC:	Superficie corporal.
SCI :	Science Citation Index.
SEFH:	Sociedad española de farmacia hospitalaria.
semFYC:	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria.
SEN:	Sociedad Española de Nefrología.
SNC:	Sistema Nervioso Central.
SPSS:	Statistical Package for the Social Science.
TIC:	Tecnologías de la Información y de la Comunicación.
TRH:	Hormona liberadora de tirotropina.
TRS:	Tratamiento renal sustitutivo.
TSH:	Hormona estimulante del tiroides.
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
VHB:	Virus hepatitis B.
VHC:	Virus hepatitis C.
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana.
VO:	Vía oral.

## ***ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.***

Tabla1:	Valores normales de filtrado glomerular en niños y jóvenes.....	12
Tabla2:	Valores normales de filtrado glomerular en adultos en función de la edad.....	12
Tabla3:	Clasificación NKF-K/DOQI de la enfermedad renal crónica.....	13
Tabla4:	Definiciones instrumentales de fracaso renal agudo. ....	15
Tabla5:	Comparación criterios RIFLE y AKIN. ....	17
Tabla6:	Síntomas de la enfermedad renal crónica.....	18
Tabla7:	Manifestaciones clínicas por órganos y aparatos.....	19
Tabla8:	Claves para el diagnóstico de la enfermedad renal crónica. ....	20
Tabla9:	Pruebas de laboratorio en pacientes con enfermedad renal crónica y en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica. ....	21
Tabla10:	Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica.....	23
Figura1:	Algoritmo de derivación a Nefrología. ....	24
Figura2:	Seguimiento del paciente. ....	25
Figura3:	Frecuencia de Monitorización de visitas.....	25
Tabla11:	Factores predictores de progresión de la enfermedad renal crónica.....	26
Tabla12:	Enfoque diagnóstico del fracaso renal agudo.....	27
Figura4:	Diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo.....	28
Tabla13:	Índices urinarios para el diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo.....	29
Tabla14:	Prevalencia de la enfermedad renal crónica (NHANES III).....	30
Tabla15:	Prevalencia de la enfermedad renal crónica (EPIRCE). ....	31
Tabla16:	Ecuaciones de estimación de la función renal.....	36
Tabla17:	Ejemplos de valores utilizados para la definición de albuminuria.....	38
Tabla18:	Consideraciones de ajuste de régimen posológico en pacientes con enfermedad renal crónica o fracaso renal agudo.....	45
Tabla19:	Errores más frecuentes en la prescripción de medicamentos en pacientes con insuficiencia renal.....	47
Tabla20:	Reglas generales ante la prescripción de medicamentos en insuficiencia renal.....	47
Tabla21:	Decisiones en la prescripción y consecuencias en pacientes con insuficiencia renal.....	48
Tabla22:	Recomendaciones para el manejo de fármacos KDIGO 2012 y SEN-semFYC.....	49
Figura5:	Relación entre errores de medicación, sucesos adversos por medicamentos y reacciones adversas a medicamentos.....	52
Tabla23:	Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRMs). ....	53
Tabla24:	Clasificación Resultados negativos asociado con la medicación (RNM).....	53
Figura6:	Algoritmo de clasificación de los errores de medicación según el NCC MERP.....	54

Tabla25:	Principales estudios internacionales sobre efectos adversos.....	57
Figura7:	Modelo del queso suizo en la producción de accidentes. ....	60
Figura8:	Modelo propuesto para la gestión de riesgos clínicos por la Australian Patient Safety Foundation.....	62
Tabla26:	Recomendaciones generales para reducir los errores de medicación.....	65
Tabla27:	Tipos de errores más frecuentes asociados a incidentes prevenibles y estrategias para prevenirlos.....	66
Tabla28:	Habilidades y conocimientos del farmacéutico coordinador de nuevas tecnologías.....	78
Figura9:	Secuencia cronológica del estudio.....	92
Figura10:	Pantalla inicio SONAR.....	93
Figura11:	Metodología herramienta SONAR.....	95
Figura12:	Pacientes candidatos a intervención presentados por SONAR.....	97
Figura13:	Pantalla con paciente candidato a intervención. Información relevante del paciente.....	98
Figura14:	Gráfica de evolución del valor MDRD-4 proporcionado por SONAR.....	99
Figura15:	Pantalla con evolutivo del paciente en la historia clínica electrónica. Acceso desde SONAR.....	99
Figura16:	Nota con recomendaciones dirigidas al médico prescriptor.....	100
Figura17:	Periodos de realización del estudio.....	100
Tabla29:	Principios activos seleccionados.....	101
Figura18:	Periodos de estudio y procedimiento.....	102
Figura19:	Parámetros de efectividad a evaluar en los principios activos seleccionados.....	103
Tabla30:	Parámetros de evaluación de seguridad en los principios activos seleccionados.....	105
Figura20:	Excel de ayuda al análisis de la efectividad y seguridad por principio activo seleccionado: periodo, datos del paciente y de la intervención.....	106
Figura21:	Excel de ayuda al análisis de la efectividad y seguridad por principio activo seleccionado: ejemplo recogida de parámetros efectividad y seguridad.....	107
Figura22:	Excel de ayuda al análisis de la efectividad y seguridad por principio activo seleccionado: ejemplo de reacciones adversas registradas.....	108
Figura23:	Excel de registro del score de efectividad y seguridad.....	108
Tabla31:	Score de efectividad y seguridad.....	109
Tabla32:	Características de los pacientes con intervención en función del periodo.....	115
Tabla33:	Distribución de intervenciones por principio activo Periodo 0.....	116
Figura24:	Distribución de las intervenciones. Principios activos principales Periodo 0.....	116
Figura25:	Distribución de intervenciones (%) en función del sistema .Periodo 0.....	117
Tabla34:	Distribución de intervenciones por principio activo Periodo 1.....	118
Figura26:	Distribución de las intervenciones. Principios activos principales Periodo 1.....	119

Figura27: Distribución de intervenciones (%) en función del sistema.Periodo 1.....	119
Figura28: Distribución del grado de aceptación de las intervenciones en los principios activos seleccionados.Periodo 1.....	120
Tabla35: Distribución de intervenciones por principio activo Periodo 2.....	121
Figura29: Distribución de las intervenciones. Principios activos principales Periodo 2.....	121
Figura30: Distribución de intervenciones (%) en función del sistema.Periodo 2.....	122
Figura31: Distribución del grado de aceptación de las intervenciones en los principios activos seleccionados.Periodo 2.....	123
Figura32: Resultados aplicación SONAR por periodo.....	123
Tabla36: Intervenciones no evaluables Periodo 0.....	124
Tabla37: Intervenciones no evaluables Periodo 1.....	124
Tabla38: Intervenciones no evaluables Periodo 2.....	124
Figura33: Promedio de Efectividad P1a vs P2a. ....	126
Figura34: Promedio toxicidad P1a vs P2a. ....	126
Figura35: Promedio efectividad P0 vs P1r vs P2r. ....	127
Figura36: Promedio toxicidad P0 vs P1r vs P2r. ....	127
Figura37: Promedio de efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas de manera global. ....	128
Figura38: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas de manera global.....	128
Figura39: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas con levofloxacino. ....	129
Figura40: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas con levofloxacino. ....	130
Figura41: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas con metoclopramida.....	130
Figura42: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas con metoclopramida. ....	131
Figura43: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas con ranitidina.....	131
Figura44: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas con ranitidina. ....	132
Figura45: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas con metformina. ....	132
Figura46: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas con metformina. ....	133
Figura47: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas sistema cardiovascular. ....	134
Figura48: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas sistema cardiovascular.....	134
Figura49: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato digestivo.....	135
Figura50: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato digestivo. ....	135
Figura51: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas patologías onco- hematológicas.....	136
Figura52: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas patologías onco-hematológicas.	136
Figura53: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato respiratorio. ....	137
Figura54: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato respiratorio. ....	137
Figura55: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato genitourinario. ....	138

Figura56: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato genitourinario.....	138
Figura57: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas otras infecciones. ....	139
Figura58: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas otros posibles diagnósticos.....	140
Figura59: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas otros posibles diagnósticos. ....	140
Figura60: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas sexo femenino. ....	141
Figura61: Promedio de toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas sexo femenino. ....	142
Figura62: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas sexo masculino.....	142
Figura63: Promedio de toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas sexo masculino. ....	143
Figura64: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas $\leq 80$ años.....	144
Figura65: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas $\leq 80$ años. ....	144
Figura66: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas 81-86 años. ....	145
Figura67: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas 81-86 años. ....	145
Figura68: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas $\geq 87$ años.....	146
Figura69: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas $\geq 87$ años. ....	146
Figura70: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas $\leq 9$ días tratamiento. ....	147
Figura71: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas $\leq 9$ días tratamiento. ....	148
Figura72: Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas $\geq 10$ días tratamiento.....	148
Figura73: Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas $\geq 10$ días tratamiento.....	149
Tabla39: Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con función renal deteriorada.....	161





# ***INTRODUCCIÓN***



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. ENFERMEDAD RENAL.**

#### **1.1.1. DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL.**

##### **1.1.1.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.**

Según los criterios establecidos por la National Kidney Foundation (NKF) Kidney disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)<sup>1</sup> la enfermedad renal crónica (ERC) debe de ser definida en función de la presencia de daño renal y del nivel de función renal (expresado como filtrado glomerular-FG-) con independencia del diagnóstico. Por tanto, el concepto de ERC incluye:

- Daño renal durante al menos 3 meses.
- Alteración del FG ( $<60\text{ml/min/m}^2$ ) al menos durante 3 meses, con o sin presencia de daño renal.

El daño renal se define por la presencia de alteraciones estructurales o funcionales del riñón, inicialmente no acompañadas de disminución del FG, aunque con el tiempo puede derivar en una disminución del mismo. Este puede ser diagnosticado mediante métodos directos (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o de forma indirecta por marcadores como albuminuria o proteinuria (marcador sensible y precoz, siendo la albúmina la proteína más abundante en orina en la mayoría de los tipos de ERC), alteraciones en el sedimento urinario o alteraciones en pruebas de imagen<sup>1,2</sup>.

El nivel de función renal se ve afectado por la propia ERC, ya que a medida que ésta progresa se reduce el número de nefronas funcionantes, o bien por factores hemodinámicos que influyen directamente en el FG<sup>1</sup>.

Los niveles normales de FG varían acorde a la edad, el sexo y superficie corporal (SC):

Edad (sexo)	Media FG $\pm$ DE (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
1semana(mujer y hombre)	40.6 $\pm$ 14.8
2-8semanas(mujer y hombre)	65.8 $\pm$ 24.8
>8semanas(mujer y hombre)	95.7 $\pm$ 21.7
2-12años(mujer y hombre)	133.0 $\pm$ 27.0
13-21años(hombre)	140.0 $\pm$ 30.0
13-21(mujer)	126.0 $\pm$ 22.0

DE: desviación estándar

Tabla 1. Valores normales de filtrado glomerular en niños y jóvenes<sup>1</sup>.

Media FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Hombres*					Media FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) Mujeres			
Edad(años)	Media	DE	-2DE	+2DE	Media	DE	-2DE	+2DE
20-29	128	26	77	179	118	24	71	165
30-39	116	23	70	162	107	21	64	149
40-49	105	21	63	147	97	19	58	135
50-59	93	19	56	130	86	17	51	120
60-69	81	16	49	113	75	15	45	104
70-79	70	14	42	98	64	13	39	90
80-89	58	12	35	81	53	11	32	75

DE: desviación estándar

Tabla 2. Valores normales de filtrado glomerular en adultos en función de la edad<sup>1</sup>.

Los valores medios ( $\pm$ DE) de FG en adultos jóvenes oscilan entre los 120-130(20-25) ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Los niños alcanzan estos valores con 2 años de edad<sup>3</sup>.

En adultos, las mujeres poseen valores de FG un 8% inferior al de los hombres independientemente de la edad<sup>3</sup>.

A partir de los 20-30 años el FG tiende a disminuir aproximadamente 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por año, tanto en mujeres como en hombres, de tal manera que a la edad de 70 años el valor medio de FG se encuentra en torno a 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Disminuciones mayores de 2 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por año se encuentran influenciadas por otros factores además de la edad<sup>3</sup>.

Existen otros factores que afectan al FG como son el embarazo (durante el segundo trimestre se alcanzan valores de 140% con respecto al valor normal), contenido proteico de la dieta, agentes antihipertensivos, etc.

Las guías de práctica clínica de la NKF-K/DOQI definen ERC cuando el valor de FG se encuentra por debajo de  $60\text{ml/min/1,73m}^2$ . Como se aprecia en las tablas 1 y 2 valores de FG  $<90\text{ml/min/1,73m}^2$  se consideran atípicos en adultos jóvenes, sin embargo, valores de  $60-89\text{ml/min/1,73m}^2$  pueden ser normales en las edades comprendidas entre las 8 semanas y 1 año de vida, así como en personas de edad avanzada (50-80años). Algo parecido ocurre con valores de FG de  $30-59\text{ml/min/1,73m}^2$  considerados normales en individuos de edades extremas (semanas de vida,  $>80$ años), vegetarianos, pacientes sometidos a nefrectomía unilateral. Los valores de FG  $<30\text{ml/min/1,73m}^2$  únicamente se consideran dentro de la normalidad en neonatos. Por todo ello, la NKF-K/DOQI establece la siguiente clasificación de ERC en diferentes estadios de acuerdo con el FG, aunque también recomienda una clasificación en función de la causa y del grado de albuminuria (consultar apartado 1.6.2):

ESTADIO	FG ( $\text{ml/min/1,73m}^2$ )	Descripción
G1	$\geq 90$	Daño renal con FG normal
G2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG
G3a	45-59	Descenso ligero a moderado del FG
G3b	30-44	Descenso moderado a grave del FG
G4	15-29	Descenso grave del FG
G5	$<15$ ó diálisis	Fallo renal

Tabla 3. Clasificación NKF-K/DOQI de la enfermedad renal crónica<sup>1, 4, 5</sup>.

Los estadios 3-5 constituyen lo que se conoce habitualmente como insuficiencia renal, mientras que los estadios 4 y 5 incluyen la denominada enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). Estas alteraciones deben de confirmarse al menos durante 3 meses. El estadio 5 se considera fallo renal, este puede abarcar tanto la presencia de valores de FG  $< 15\text{ ml/min/1,73m}^2$  (acompañados en la mayoría de las situaciones por signos y síntomas de uremia) como la necesidad de iniciar terapia de reemplazo renal (diálisis ó trasplante).

La clasificación establecida por la NKF-K/DOQI es adoptada por las guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) para la identificación precoz y manejo de la ERC, sin embargo, estas últimas recomiendan llevar a cabo la Introducción del sufijo (p) con objeto de indicar la presencia de proteinuria: debido a que la aparición de proteinuria duplica el riesgo de eventos cardiovasculares y la mortalidad en todos los niveles de FG<sup>3,5</sup>.

Dentro de las posibles causas de ERC se distinguen<sup>6</sup>:

- Enfermedades renales primarias: glomerulonefritis extracapilares tipos I, II y III, glomerulonefritis mesangioproliferativas, nefropatías tubulointersticiales (pielonefritis crónica con reflujo vesicoureteral, pielonefritis crónica con obstrucción, nefropatía obstructiva congénita o adquirida, etc.), nefropatía quísticas y displasias renales, nefropatía por nefrotóxicos (antiinflamatorios no esteroideos-AINE-, litio, citotóxicos –cisplatino y nitrosoureas, ciclosporina A, etc.), nefropatías familiares (enfermedad de Fabry, enfermedad de Wilson, etc.)
- Enfermedades sistémicas con afectación renal secundaria: nefropatías vasculares, nefropatía isquémica (ateromatosis), enfermedad renal ateroembólica, nefroangiosclerosis, colagenosis, síndrome hemolítico urémico, vasculitis, síndrome de Goodpasture, sarcoidosis, disproteinemias, etc.
- Procesos capaces de hacer progresar la enfermedad: hipertensión intraglomerular, hipertensión arterial (HTA), hipercalcemia, hiperuricemia, obstrucción urinaria, insuficiencia cardíaca congestiva, disminución del volumen extracelular (deshidratación, hemorragia, etc.), dietas de alto contenido en proteínas o alto contenido en fósforo, infecciones sistémicas víricas o bacterianas, malnutrición, nefrotóxicos exógenos, etc.

#### ***1.1.1.2. FRACASO RENAL AGUDO.***

No existe una definición universal de fracaso renal agudo (FRA). Dentro de las definiciones recogidas en las guías de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) destacan<sup>7</sup>:

1. Deterioro brusco de las funciones renales basales tras una causa desencadenante.
2. Síndrome caracterizado por un descenso brusco del FG y consecuentemente por un incremento de los productos nitrogenados en sangre. Se asocia con oliguria en dos tercios de los casos y dependiendo de la localización o naturaleza de la causa del daño se clasifica como prerrenal, parenquimatoso u obstructivo.
3. En investigación clínica es el descenso abrupto y sostenido del FG, la diuresis o ambos.
4. Síndrome clínico, secundario a múltiples etiologías, que se caracteriza por un deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con

frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de los productos nitrogenados en sangre.

En cuanto a la definición instrumental de FRA se utilizan criterios centrados en el incremento de los niveles séricos de creatinina (Cr), urea o del nitrógeno ureico sanguíneo (NUS/BUN), el descenso del FG, el volumen de la diuresis, la necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS) o el lugar de cuidado o desarrollo de la enfermedad renal aguda (Ej; unidad de cuidados intensivos)<sup>7</sup>.

En la Tabla 4, la SEN expone ejemplos de definiciones instrumentales de FRA recogidas por diversos autores:

Criterio Diagnóstico	Autores
<b>Cr</b> Cr>2,0mg/dL Cr>3,4mg/dL Cr>3,5mg/dL  Cr>6,0mg/dL  Cr>2,0mg/dL(Hombres) Cr>1,5mg/dL(Mujeres)	Liaño <sup>8</sup> , Lins <sup>9</sup> , Lombardi <sup>10</sup> , Rodríguez <sup>11</sup> . Brivet <sup>12</sup> , Stevens <sup>13</sup> De Mendoça <sup>14</sup>  Turney <sup>15</sup>  Palevsky <sup>16</sup>
<b>Modificación Cr</b> Incremento>0,5mg/dL Incremento>1,0mg/dL en 24-48h Elevación>30% de la basal a pesar de estabilización hemodinámica	Ward <sup>17</sup> Chertow <sup>18</sup> Barreti <sup>19</sup>
<b>FG</b> Descensos >25,50 ó 75%	Criterios de la escala RIFLE <sup>20</sup>
<b>FRA en crónicos</b> Elevación ≥ 50% de la Cr basal Elevación ≥ 100% de la Cr basal	Lins <sup>9</sup> Liaño <sup>8</sup> , Brivet <sup>12</sup>
<b>NUS</b> >84mg/dL(>30mmol/L)	Uchino <sup>21</sup>
<b>FRA oligúrico</b> Diuresis < 500ml/24h Diuresis < 400ml/24h Diuresis < 200ml/24h	De Mendoça <sup>14</sup> , Ward <sup>17</sup> Liaño <sup>8</sup> , Lombardi <sup>10</sup> , Brivet <sup>12</sup> Uchino <sup>21</sup>
<b>Terapia de reemplazo renal</b> Requerimiento de terapia de reemplazo renal	Douma <sup>22</sup> , Swartz <sup>23</sup> , Korkeila <sup>24</sup> , Mehta <sup>25</sup> , Silvester <sup>26</sup> , Schiffel <sup>27</sup>

Tabla 4. Definiciones instrumentales de fracaso renal agudo<sup>7</sup>. Tomada de: Guías SEN. Actuación en el fracaso renal agudo Nefrología 2007; 27(3).



El FRA se puede clasificar:

➤ En función de su etiología<sup>7, 28</sup>:

1. FRA prerrenal o FRA funcional: alteración funcional, sin daño estructural de los riñones, producida por una disminución de la perfusión renal que revierte rápidamente cuando se corrigen las causas que la motivan. Ejemplos:

- Hipovolemia verdadera: por disminución directa del volumen intravascular (hemorragias, vómitos, diarrea, diuréticos, laxantes, fiebre, etc.) o por redistribución al espacio intersticial (pancreatitis, malnutrición, obstrucción intestinal, etc.).
- Hipovolemia efectiva: enfermedades cardíacas (insuficiencia cardíaca, arritmias), tromboembolismo pulmonar, HTA, vasodilatación sistémica (sepsis, hipotensores, etc.).
- Vasoconstricción renal (sepsis, agonistas alfa-adrenérgicos, etc.).
- Alteración de las respuestas adaptativas renales: vasodilatación de la arteriola eferente (producida por fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina-IECA-, antagonistas de los receptores de angiotensina II-ARA II-), vasoconstricción arteriola aferente (producida por AINE).

2. FRA parenquimatoso: deterioro brusco de las funciones renales ocasionado por una lesión anatómica de cualquiera de las estructuras renales: glomérulos, túbulos, intersticio o vasos (glomerulonefritis agudas brotes agudos de enfermedades glomerulares crónicas, nefritis tubulointersticiales agudas (NTIA), necrosis tubular aguda (NTA), necrosis cortical, vasculitis y la enfermedad ateroembólica con afectación renal). La NTA es la causa más frecuente de FRA parenquimatoso especialmente en pacientes hospitalizados, su origen es fundamentalmente de tipo isquémico o bien tóxico (fármacos, drogas, etc.) aunque la pueden desencadenar pigmentos orgánicos (mioglobina en la rabdomiolisis, hemoglobinuria, etc.) y depósitos intratubulares (mieloma múltiple, hipercalcemia severa, etc.)

3. FRA obstructivo o FRA post-renal: dificultad de eliminar la orina producida al exterior como consecuencia de una obstrucción intrínseca o extrínseca de la(s) vía(s) urinaria(s).

4. FRA en pacientes con ERC: Descenso brusco de la función renal basal previamente alterada, con independencia de que se conozca o no su origen, que se manifiesta por un incremento de la Cr sérica o un descenso del FG medido o estimado.

➤ En función de su intensidad:

Con el fin de determinar la intensidad del FRA la Adequate Dialysis Quality Initiative (ADKI)<sup>6</sup> creó el sistema RIFLE, acrónimo de las palabras inglesas correspondientes a (riesgo (Risk), daño (Injury), fallo (Failure), pérdida (prolongada de la función renal) (Loss) y fin—

irreversible de la función renal— (End). El sistema RIFLE utiliza los siguientes parámetros para estratificar el deterioro agudo de la función renal: descenso del FG basal, el aumento de la Cr sérica y/o la disminución de la diuresis en el caso de los tres primeros elementos del acrónimo (RIF) y la pérdida de la función renal y el tiempo de evolución en los dos últimos (LE).

Entre sus limitaciones el sistema RIFLE adolece de la capacidad de identificar el tipo de FRA. Otra propuesta utilizada para clasificar el FRA con enfoques más avanzados es el sistema SIRE<sup>6</sup> el cual lo clasifica en función de cuatro pilares: factores predisponentes (Susceptibility), naturaleza y momento de acción de la causa etiológica (Insult), la respuesta del riñón a la agresión sufrida (Response) (siguiendo criterios modificados del RIFLE) y las consecuencias finales sobre otros órganos (End-organ consequences). Pretende acercar al clínico no sólo al diagnóstico del FRA, sino a una posible identificación del momento evolutivo en el que se encuentre. Sin embargo, este último sistema es considerado complejo e inviable en la práctica clínica por los autores.

Para pequeños cambios en la Crs no reflejados por el sistema RIFLE surgieron los criterios AKIN (Acute Kidney Injury Network). En las guías KDIGO 2012(Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomiendan ambos sistemas para la identificación de los pacientes con FRA. (Tabla 5)<sup>29</sup>.

AKIN	Diuresis (común a ambos)	RIFLE
Crs		Crs o FG
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Estadio 1:</b> incremento <math>\geq 0,3\text{mg/dl}</math> (<math>\geq 26,5 \mu\text{mol/l}</math>) o <math>\geq 150\%</math> a <math>200\%</math> (1,5-2 veces) del nivel basal.</li> <li><b>Estadio 2:</b> incremento <math>&gt; 200\%</math> a <math>300\%</math> (<math>&gt;2</math>-3 veces) del nivel basal.</li> <li><b>Estadio 3:</b> incremento <math>&gt; 300\%</math> (<math>&gt;3</math> veces) del nivel basal o <math>\geq 4\text{mg/dl}</math> (<math>\geq 354 \mu\text{mol/l}</math>) con un incremento agudo de al menos <math>0,5\text{mg/dl}</math> (<math>44 \mu\text{mol/l}</math>) o terapia de reemplazo renal.</li> </ul>	<div>&lt;0,5ml/kg/h más de 6h</div> <div>&lt;0,5ml/kg/h más de 12h</div> <div>&lt;0,3ml/kg/h 24h o anuria durante 12h</div>	<p><b>Risk:</b> incremento Crs x 1,5 o descenso FG <math>&gt;25\%</math></p> <p><b>Injury:</b> incremento Crs x 2 o descenso FG <math>&gt;50\%</math></p> <p><b>Failure:</b> incremento Crs x 3, o Crs <math>&gt;4\text{mg/dl}</math> (<math>&gt;354 \mu\text{mol/l}</math>) con un incremento agudo de al menos <math>0,5\text{mg/dl}</math> (<math>44 \mu\text{mol/l}</math>) o descenso FG <math>&gt;75\%</math></p> <p><b>Loss:</b> fallo renal persistente=pérdida completa de la función renal <math>&gt;4</math> semanas.</p> <p><b>End-stage kidney disease:</b> enfermedad renal Terminal <math>&gt;3</math> meses</p>

Crs:Creatinina sérica, FG: filtrado glomerular.

Tabla 5. Comparación criterios RIFLE y AKIN<sup>29</sup>. Tomada de: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 1–138*

### 1.1.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

Las manifestaciones clínicas de la ERC dependen de su velocidad de instauración y de su estadio evolutivo. Las tablas 6 y 7, clasifican los síntomas de la ERC según su velocidad de aparición y según los órganos u aparatos afectados respectivamente<sup>6</sup>.

Síntomas iniciales	Síntomas tardíos	Otros síntomas (presentes o no)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pérdida de peso no intencionada</li> <li>• Náuseas, vómitos</li> <li>• Malestar general</li> <li>• Astenia y fatiga fácil, debilidad</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Accesos frecuentes de hipo</li> <li>• Prurito generalizado progresivo</li> <li>• Insomnio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento o disminución del volumen de diuresis</li> <li>• Nicturia</li> <li>• Predisposición a las hemorragias</li> <li>• Fragilidad capilar</li> <li>• Hematemesis o melenas en pequeña cantidad</li> <li>• Disminución del nivel de alerta en vigilia: Somnolencia y aletargamiento, indiferencia, confusión o delirio, coma.</li> <li>• Calambres musculares, mioclonías</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Aumento de la pigmentación cutánea; tinte ocre característico</li> <li>• Excreta urémica</li> <li>• Hiperestesia distal en manos y pies, o en otras áreas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliuria nocturna</li> <li>• Sed excesiva</li> <li>• Palidez</li> <li>• Alteraciones ungueales</li> <li>• Alteraciones del crecimiento (niños)</li> <li>• Halitosis (fedor urémico)</li> <li>• Hipertensión</li> <li>• Anorexia</li> <li>• Agitación</li> </ul>

Tabla 6. Síntomas de la enfermedad renal crónica.

<p><b>Trastornos cardiovasculares</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Homeostasia Na y H<sub>2</sub>O</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipertensión, enfermedad aortopulmonar</li> <li>– Depleción de volumen</li> </ul> </li> <li>• <u>Hipertensión</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Volumen dependiente</li> <li>– Riñones presores</li> </ul> </li> <li>• <u>Arteriosclerosis</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Enfermedad coronaria</li> <li>– Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio</li> <li>– Enfermedad vascular periférica</li> <li>– Calcificaciones y disfunción valvular</li> <li>– Alteración de la lecitina-colesterol aciltransferasa</li> </ul> </li> <li>• <u>Aceleración de la vasculopatía diabética</u></li> <li>• <u>Pericarditis</u></li> <li>• <u>Intolerancia a la diálisis</u></li> </ul>	<p><b>Trastornos hidroelectrolíticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Sodio</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hiponatremia leve. No suele requerir tratamiento</li> </ul> </li> <li>• <u>Potasio</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hiperpotasemia en situaciones con oliguria: diabetes, acidosis tubular tipo IV, betabloqueantes, IECA, AINE, diuréticos distales, «sal de régimen», estreñimiento</li> </ul> </li> <li>• <u>Ácido-básico</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Acidosis grave (&lt; 18 mEq/l) si filtrado glomerular &lt; 10%</li> <li>– Disminuye producción de 1,25 OHD<sub>3</sub></li> <li>– Disminuye la contractilidad cardíaca</li> <li>– Disnea</li> <li>– Aumenta el desarrollo de osteopatías</li> </ul> </li> <li>• <u>Calcio, fósforo, magnesio</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Osteitis fibrosa</li> <li>– Osteomalacia</li> <li>– Enfermedad ósea adinámica</li> <li>– Calcificaciones metastásicas</li> <li>– Calcificaciones vasculares</li> <li>– Fracturas patológicas</li> <li>– Miopatía paratiroidea</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Trastornos gastrointestinales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Anorexia, náuseas y vómitos</u></li> <li>• <u>Gastritis urémica</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipersecreción ácida</li> <li>– Trombocitopenia</li> </ul> </li> <li>• <u>Pancreatitis, parotiditis</u></li> </ul>	<p><b>Trastornos dermatológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Prurito</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Uremia, PTH</li> </ul> </li> <li>• <u>Calcifilaxia</u> : Ca x P</li> </ul>
<p><b>Trastornos neurológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inversión vigilia/sueño</li> <li>• Disminución del nivel de alerta</li> <li>• Disminución de la capacidad intelectual</li> <li>• Evolución hacia el coma</li> <li>• Temblor, asterixis</li> <li>• Mioclonías, convulsiones</li> <li>• Neuropatía sensorial y motora</li> <li>• Demencia dialítica</li> <li>• Síndrome del desequilibrio</li> </ul>	<p><b>Trastornos hematológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Anemia</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Déficit de eritropoyetina</li> <li>– Defecto en el uso de Fe</li> <li>– Hemólisis mecánica</li> <li>– Déficit de folato</li> </ul> </li> <li>• <u>Diátesis hemorrágica</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Trombocitopenia</li> </ul> </li> <li>• <u>Respuesta inmune</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Rosetas T</li> <li>– Migración leucocítica</li> <li>– Fagocitosis</li> <li>– Hiper gammaglobulinemia</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Trastornos endocrinológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Resistencia a TRH</u>: disminución de TSH</li> <li>• <u>Déficit conversión de T4 en T3</u>: disminución de T3 (son eutiroides)</li> <li>• <u>Hombre</u>: Reducción de espermatogénesis y libido, aumenta FSH y LH.</li> <li>• <u>Mujer</u>: Amenorrea y esterilidad, prolactina elevada, estrógenos y progesterona</li> </ul>	<p><b>Trastornos del crecimiento</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Talla baja en ERC de inicio en la infancia</u></li> <li>• Causas: Desnutrición, restricción de fósforo, defecto de vitamina D, esteroides, osteodistrofia renal, acidosis, GH, somatomedinas.</li> </ul>

FSH: hormona folículo estimulante, GH: hormona de crecimiento, LH: hormona luteinizante, PTH: paratohormona.

Tabla 7. Manifestaciones clínicas por órganos y aparatos<sup>6</sup>.

#### 1.1.1.4. DIAGNOSTICO Y SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD RENAL.

El diagnóstico diferencial de la ERC abarca el estudio de los antecedentes/historia del paciente, la exploración física del mismo y la realización de pruebas de laboratorio. (Tablas 8 y 9) <sup>31</sup>.

Clave	Diagnóstico potencial
<u>Revisión sistemas</u> Síntomas durante la micción  Infecciones recientes  Rash cutáneo o artritis Factores de riesgo de transmisión de enfermedades vía parenteral	Alteraciones del tracto urinario: infección, obstrucción cálculos. Glomerulonefritis postinfecciosa, neuropatía asociada a VIH.  Enfermedad autoinmune, lupus, crioglobulinemia VIH, VHC, VHB y enfermedad renal asociada
<u>Enfermedades crónicas</u> Fallo cardíaco, cirrosis y pérdidas gastrointestinales Diabetes  Hipertensión	Reducción de la perfusión renal(causa prerrenal)  Como causa de enfermedad renal puede evolucionar desde microalbuminuria seguido de proteinuria, hipertensión y disminución del FG. Como causa de enfermedad renal la nefroesclerosis hipertensiva se caracteriza por aumento severo y prolongado en el tiempo de la PA con alteración de otros órganos además del riñón. Debido a la Aterosclerosis: posible enfermedad de la arteria renal. En mujeres jóvenes la displasia fibromuscular puede causar enfermedad de la arteria renal.
<u>Historia médica</u> Hallazgos de exámenes rutinarios previos.  Evaluación urológica previa	Antecedentes de hipertensión o proteinuria en la infancia, embarazo etc. Alteraciones radiológicas asociadas a enfermedad renal.
<u>Antecedentes familiares de enfermedad renal</u> Todas las generaciones: igual susceptibilidad en hombres y mujeres Todas las generaciones: mayor susceptibilidad en hombres. Menor frecuencia:	Enfermedad autosómica dominante: enfermedad renal poliquística Enfermedad recesiva ligada al sexo: Síndrome de Alport  Enfermedad autosómica recesiva: enfermedad poliquística renal autosómica recesiva etc.

FG: filtrado glomerular, PA: presión arterial, VHB: virus hepatitis B, VHC: virus hepatitis C, VIH: virus inmunodeficiencia humana.

Tabla 8. Claves para el diagnóstico de la enfermedad renal crónica<sup>31</sup>. Tomada de: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med. 2003; 139:137-147.

Prueba de laboratorio	Pacientes con ERC	Pacientes con factores de riesgo de ERC
Cr para la estimación del FG	Todos	Todos
Cociente entre la concentración de albúmina y Cr en orina (ACR)	Todos	Todos
Sedimento de orina , examen de presencia de leucocitos y eritrocitos	Todos	Todos
Ecografía renal	Todos	Determinados pacientes: obstrucción del tracto urinario, infección, cálculos, antecedentes familiares de enfermedad poliquística renal.
Electrolitos(sodio, potasio, cloro y bicarbonato)	Todos	Determinados pacientes: HTA, diabetes, edema, toxicidad por drogas.
Concentración/dilución de orina (osmolaridad)	Todos	Determinados pacientes: poliuria, hiponatremia, hipernatremia.
pH urinario	Todos	Determinados pacientes: alcalosis metabólica, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiperpotasemia.

Cr: creatinina, FG: filtrado glomerular, HTA: hipertensión arterial.

*Tabla 9. Pruebas de laboratorio en pacientes con enfermedad renal crónica y en pacientes con factores de riesgo de enfermedad renal crónica<sup>31</sup>. Tomada de: National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Ann Intern Med. 2003; 139:137-147.*

La SEN y la semFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria) publicaron en el año 2008 (actualizado posteriormente con la participación de diez sociedades científicas y con fecha de última publicación en 2014) un documento de consenso sobre ERC que recoge las siguientes recomendaciones en lo que a diagnóstico y seguimiento de la ERC se refiere <sup>2, 31, 32</sup>:

1. Los grupos de pacientes con riesgo de desarrollar ERC y a los que se les debe efectuar un cribado son: personas mayores de 60 años, o hipertensos, o diabéticos (diabetes tipo 1 con más de cinco años de evolución y diabetes tipo 2), o con enfermedad cardiovascular, o familiares directos de pacientes con IR o enfermedades renales hereditarias, enfermedades obstructivas del tracto urinario, pacientes en tratamiento prolongado con fármacos nefrotóxicos,

sujetos con otros factores de riesgo cardiovascular(fumadores,hiperlipemia,etc),antecedentes de FRA,así como aquellos con infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes o neoplasias asociadas a ERC. (Tabla 10). El cribado consiste en evaluar el FG y la albuminuria al menos una vez al año. (El diagnóstico no debe basarse en una única determinación de FG y/o albuminuria y siempre debe confirmarse su persistencia durante un periodo superior a 3 meses).

2. Todo paciente con ERC ( $FG < 60 \text{ ml/min/m}^2$  y/o daño renal) debe de seguir estudios que determinen su estadio evolutivo, la potencial reversibilidad de la enfermedad, el pronóstico y permitan optimizar las opciones terapéuticas.

3. Sólo deben realizarse estudios por la imagen en pacientes con ERC o en las personas que tienen antecedentes familiares o situación de riesgo de desarrollarla, así como es especialmente importante en varones mayores de 60 años con ERC de reciente diagnóstico para descartar patología obstructiva.

4. La ERC representa un factor de riesgo vascular independiente y aditivo. El riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular aumenta con el estadio evolutivo de la ERC y es muy superior al riesgo de progresión a ERCA. Es recomendable su detección y control en el contexto de la valoración y manejo global del riesgo cardiovascular.

5. Debe ponerse especial atención al control de factores de riesgo cardiovasculares clásicos (presión arterial-PA-, dislipemia, diabetes, etc.) y en evitar la yatrogenia en paciente con ERC estadio 3-5 (ajustando fármacos, evitando AINE, etc.).

6. La estimación del FG es el mejor índice disponible en la práctica clínica para evaluar la función renal. Se recomienda la fórmula del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) utilizándose como alternativa la fórmula Cockcroft-Gault (CG).Existe una nueva ecuación CKD-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI), recomendada por las nuevas guías KDIGO 2012,que presenta una mejor exactitud que MDRD.

7. La excreción urinaria de proteínas debe valorarse preferentemente mediante el cociente albúmina/creatinina en muestra aislada de orina preferiblemente en la primera hora de la mañana.

En la Tabla 10 se exponen factores de riesgo de la ERC.

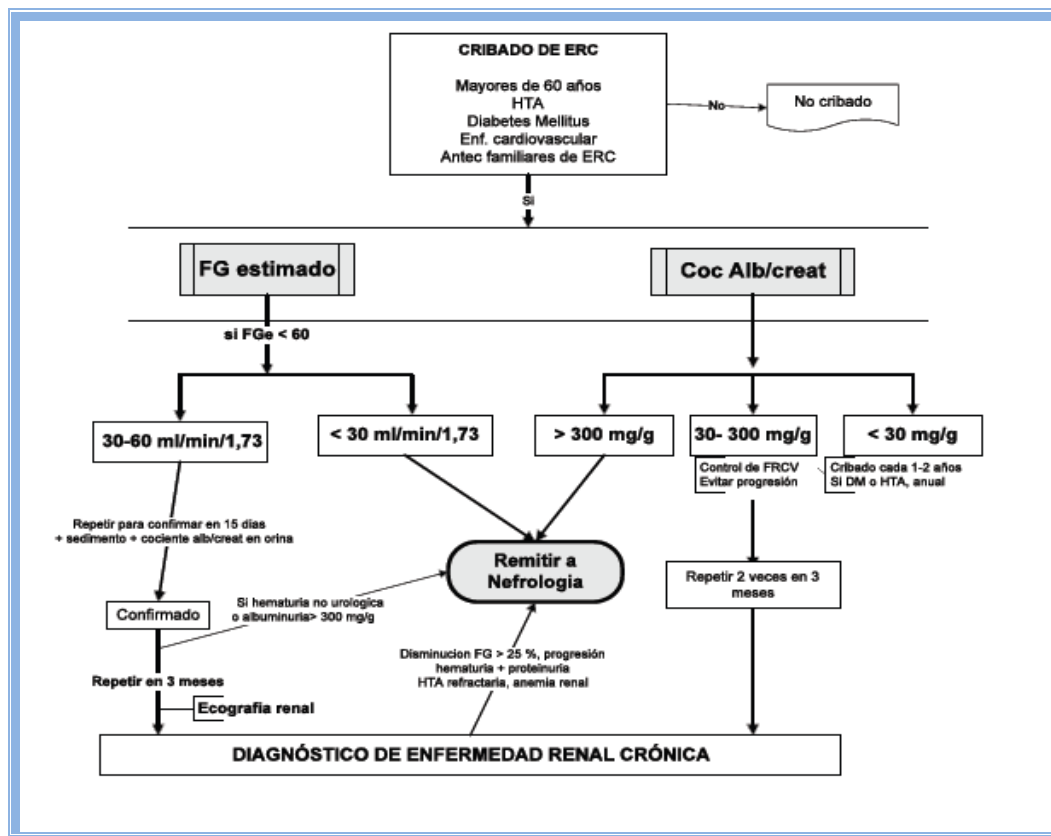
Factores de riesgo	Definición	Ejemplos
De Susceptibilidad	Aumentan la susceptibilidad al daño renal	Edad avanzada, antecedentes familiares de enfermedad renal, pérdida de masa renal, bajo peso al nacer, menor nivel económico o cultural etc.
De inicio	Inician directamente daño renal	Diabetes, HTA, enfermedad autoinmune, infección sistémica, infección del tracto urinario, cálculos renales, obstrucción del tracto urinario inferior, toxicidad por drogas.
De progresión	Causan empeoramiento del daño renal y una disminución rápida de la función renal.	Altos niveles de proteinuria, HTA mal controlada, mal control de la glucemia en la diabetes, tabaco, anemia, enfermedad cardiovascular asociada, obesidad.
De estados finales	Aumentan la morbilidad y mortalidad en situación de fallo renal	Anemia, hipoalbuminemia, acceso vascular temporal, diálisis a bajas dosis, derivación tardía a nefrología etc.

HTA: hipertensión arterial.

*Tabla 10. Factores de riesgo de la enfermedad renal crónica<sup>2, 32</sup>.*

8. La derivación a Nefrología se hará teniendo en cuenta el estadio de ERC, la edad del paciente, la velocidad de progresión de la IR, el grado de albuminuria y la aparición de signos de alarma (hematuria asociada a proteinuria, incremento de  $Cr < 1\text{mg}$  en menos de un mes) la comorbilidad asociada y la situación funcional del paciente:





ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular estimado Coc Alb/creat: cociente albúmina/creatinina; FRCV: factores de riesgo cardiovascular

Figura 1. Algoritmo de derivación a Nefrología<sup>32</sup>. Figura tomada de Martínez-Castelao A y col Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica Nefrología 2014;34(2):243-62.

Otros motivos de derivación, además del FG y la albuminuria, serían:

- Deterioro agudo en la función renal (caída del FG > 25 %) en menos de un mes descartados factores exógenos (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos en tratamiento con IECAs o ARA II- o inhibidores directos de la renina).
- Pacientes que presenten progresión renal (> 5 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/año).
- ERC e HTA resistente refractaria al tratamiento (> 140/90 mmHg) con tres fármacos a plena dosis, uno de ellos diurético.
- Alteraciones en la concentración sérica de potasio (> 5,5 mmol/L o < 3,5 mmol/L sin recibir diuréticos).
- Anemia: Hb < 10,5 g/dL con ERC a pesar de corregir ferropenia (índice de saturación de la transferrina -ISAT > 20% y ferritina > 100 ng/mL).
- Presencia de signos de alarma: hematuria no urológica asociada a proteinuria, disminución del FG > 25 % en menos de un mes o un incremento de la Crs > 25% en menos de 1 mes, descartados factores exógenos.

9. En cada Área de Salud debe protocolizarse el seguimiento conjunto del paciente entre atención primaria y Nefrología, con unos objetivos a cumplir de acuerdo con el estadio de ERC. (Tabla XII y Tabla XIII).

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA				
Estadio ERC	FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Estadio de albuminuria		
		A1 (< 30 mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (proteinuria) (> 300 mg/g)
1	> 90	No ERC a no ser de presentar hematuria, alteraciones en la imagen o en la anatomía patológica		
2	60-89			
3a	45-59		*	
3b	30-44			
4	15-29			
5	< 15			

■ Remisión a Nefrología.  
 ■ Control por Atención Primaria.  
 ■ \*Control por Atención Primaria monitorizando con mayor frecuencia (cada 3-6 meses). Remitir a Nefrología si presentan progresión en la albuminuria en dos controles consecutivos o cociente albúmina/creatinina cercano a 300 mg/g o si FGe entre 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en < 70 años.

Figura 2. Seguimiento del paciente<sup>32</sup>. Figura tomada de: Martínez-Castelao A y col. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica Nefrología 2014;34(2):243-62

Estadio ERC	FGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Estadio de albuminuria		
		A1 (< 30 mg/g)	A2 (30-300 mg/g)	A3 (proteinuria) (> 300 mg/g)
1	> 90	1 si ERC	1	2
2	60-89	1 si ERC	1	2
3a	45-59	1	2	3
3b	30-44	2	3	3
4	15-29	3	3	4 o más
5	< 15	4 o más	4 o más	4 o más

■ Control por Nefrología.  
 ■ Control por Atención Primaria u otras especialidades.

Figura 3. Frecuencia de Monitorización de visitas<sup>32</sup>. Figura extraída de: Martínez-Castelao A y col. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica Nefrología 2014;34(2):243-62

La mayoría de los pacientes en estadios 1-4 están sin diagnosticar, bien porque los programas de detección precoz llevan poco tiempo en marcha, bien porque son pacientes con ERC oculta (tienen enfermedad renal a pesar de que el valor absoluto de Cr se encuentra en el rango de

normalidad). La detección precoz y la remisión adecuada al servicio de Nefrología mejoran la morbilidad a largo plazo y disminuye los costes tanto para el paciente como para el sistema sanitario ya que permite<sup>33</sup>:

- Identificar precozmente causas reversibles de la insuficiencia renal (IR).
- Disminuir la velocidad de progresión de la IR.
- Disminuir la morbi-mortalidad cardiovascular asociada a IR.
- Disminuir la mortalidad de los primeros meses tras inicio de TRS.
- Preparar al paciente de forma adecuada para la diálisis.
- Disminuir las estancias hospitalarias y costes sanitarios asociados a la ERC.

Con objeto de identificar la progresión de la ERC, las guías NICE establecen las siguientes recomendaciones<sup>3, 5</sup>:

- Obtener un mínimo de tres estimaciones de FG a lo largo de un periodo no inferior a tres meses.
- Ante un nuevo hallazgo de disminución de FG, repetir la estimación a las dos semanas para descartar causas agudas de deterioro de la función renal.
- Definen progresión como un descenso en el FG  $>5$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> en un año o 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en 5 años. Progresión de ERC a terminal si el descenso es  $\geq 25\%$  en un año o el descenso del FG es  $\geq 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> en un año.
- Monitorizar a aquellos pacientes que hayan sufrido un FRA al menos durante 2-3 años aunque la Crs alcance niveles normales.

Los factores predictores de progresión de la ERC se muestran en la tabla 11. La actuación sobre dichos factores retrasará la progresión de la ERC.

Factores predictores
Proteinuria Hipertensión arterial Diabetes mellitus Enfermedad cardiovascular Tabaquismo Obesidad Raza negra o asiática Tratamiento crónico con AINES Obstrucción del tracto urinario

*Tabla 11. Factores predictores de progresión de la enfermedad renal crónica<sup>32</sup>.*

En cuanto al FRA hay que tener en cuenta que se trata de un proceso multifactorial, en especial en el ámbito hospitalario, y dinámico pudiendo evolucionar de un estadio a otro más grave. La tabla 12 representa el enfoque diagnóstico del FRA<sup>28</sup>:

Diagnóstico	Objetivo	Pregunta	Focos de interés
Sindrómico	Confirmar el origen agudo del deterioro de la función renal	¿Deterioro agudo o crónico?	Confirmar el carácter agudo Descartar ERC Puede haber FRA sobre ERC
Funcional	Determinar el grado de deterioro funcional	¿Cuánto se ha deteriorado la función renal?	Graduar el descenso funcional renal utilizando RIFLE, AKIN o CK*.
Fisiopatológico	Establecer el mecanismo principal del FRA	¿Prerrenal, parenquimatosos u obstructivo?	Facilita el enfoque terapéutico
Etiológico	Identificar la causa	¿Qué lo ha producido?	Ayuda a determinar el tipo de FRA

\*Clasificación cinética de la Cr de Walkar y Bonventre.

*Tabla 12. Enfoque diagnóstico del fracaso renal agudo<sup>28</sup>. Tomada de: M.T. Tenorio y cols. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. NefroPlus 2010;3(2):16-32.*

Al igual que en la ERC el diagnóstico del FRA debe seguir una metodología diagnóstica que incluya anamnesis, exploración física completa y la realización de pruebas complementarias (ecografía abdominal, analítica, cálculo de índices urinarios, biopsia renal –vasculitis, enfermedades glomerulares etc.).

La primera prueba diagnóstica que debe realizarse en todo paciente con deterioro de la función renal es una ecografía abdominal para descartar la existencia de un FRA obstructivo y proporcionará información del tamaño renal. A continuación, es necesario diferenciar entre FRA prerrenal o parenquimatosa. En el FRA prerrenal se pueden observar síntomas como hipotensión arterial, ortostatismo, taquicardia, signo del pliegue y sequedad de mucosas en la exploración, todo ello condicionado por causas como pérdidas extracorporales, redistribución de líquido extracelular o hipoperfusión renal por fallo cardíaco o shock.

En el FRA prerrenal, la integridad celular y tubular se mantiene por lo que la función renal debe mejorar cuando lo haga la causa. Una vez prescrito el tratamiento si no hay aumento de diuresis y/o descenso de productos nitrogenados, estaremos ante una NTA de origen isquémico. Si se descarta el origen hemodinámico el siguiente paso es investigar posibles causas de NTA medicamentosas o tóxicas (contrastes yodados, alcohol, drogas, fármaco, etc.). Finalmente se excluirán otras causas de FRA parenquimatoso<sup>28</sup> (fármacos o infecciones que puedan causar una NTIA, enfermedades glomerulares, etc.)

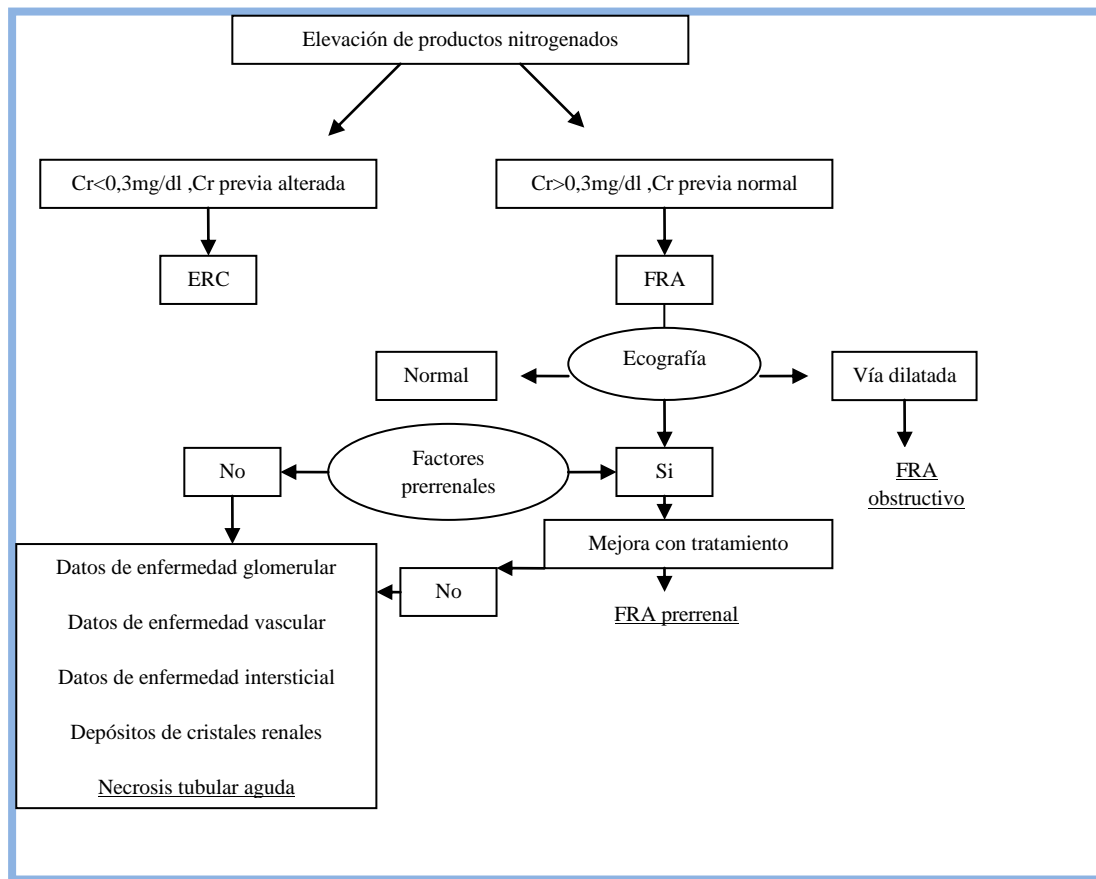


Figura 4. Diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo<sup>28</sup>. Toamada de: M.T. Tenorio y cols. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. NefroPlus 2010;3(2):16-32.

Ante un FRA es fundamental la realización de un análisis de orina. La existencia de proteinuria moderada-severa es más frecuente en el FRA parenquimatoso secundaria a glomerulonefritis, vasculitis, enfermedades sistémicas y NTIA. La eosinofilia es típica de la NTIA inducida por fármacos.

Existen diferentes índices urinarios útiles para orientar el diagnóstico:

	FRA prerrenal	NTA	FRA obstructivo	NTIA	FRA por oclusión arterial
Osmolaridad urinaria	>400	<350	300-400	300	300
Sodio en orina (mmol/l)	<20	>40	Variable	20	>100
Urea <sub>u</sub> /Urea <sub>p</sub>	>10	<10	10	<10	1
Cr <sub>u</sub> /Cr <sub>p</sub>	>20	<15	15	>15	<2
IFR	<1	>2,5	Variable	<1 o >2	>80
EFNa (%)	<1	>2	Variable	<1 o >2	>80

Cru: creatinina en orina, Crp: creatinina plasmática, EFNa: excreción fraccional de sodio, FRA: fracaso renal agudo, IFR: índice de fallo renal, NTA: necrosis tubular aguda, NTIA: nefritis tubulointerstitial aguda.

IFR=  $(Na_u \times Cr_p) / (Na_p \times Cr_u) \times 100$ .

Tabla 13. Índices urinarios para el diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo<sup>28</sup>. Toamda de: M.T. Tenorio y cols. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. NefroPlus 2010;3(2):16-32.

### 1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD RENAL.

Aunque son escasos, algunos estudios poblacionales han demostrado una prevalencia de la ERC entorno un 10% en la población adulta<sup>33</sup>.

El Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), realizado en población americana, fue el primer gran estudio de prevalencia de la ERC.

En la primera parte del estudio (1988-1994, n=15.625 pacientes > 20 años) se detectó una tasa de prevalencia de ERC del 11%. En el informe más reciente, correspondiente a una segunda parte del mismo (1999-2004, n=12.785) la prevalencia de ERC alcanzó una cifra del 16,8%<sup>9</sup>. Este incremento de prevalencia se asoció al aumento de factores de riesgo tales como la edad, incremento de obesidad, diabetes e hipertensión<sup>34</sup>. Tabla 14.

Estadio	Descripción	NHANES III (1988-1994)  Prevalencia (%)	NHANES III (1994-2004)  Prevalencia (%)
1	FG>90/ml/min1,73m <sup>2</sup> +microalbuminuria persistente	3,3	5,7
2	FG>60-89/ml/min1,73m <sup>2</sup> +microalbuminuria persistente	3,0	5,4
3	FG 30-59/ml/min1,73m <sup>2</sup>	5,4	5,4
4	FG 15-29/ml/min1,73m <sup>2</sup>	0,2	0,4*
5	FG<15/ml/min1,73m <sup>2</sup>	0,2	0,4*
Prevalencia total		11	16,8

\*En NHANES 1994-2004 los estadios 4 y 5 se contabilizan conjuntamente.

Tabla 14. Prevalencia de la enfermedad renal crónica (NHANES III) <sup>34</sup>. Toamada de: J. L. Górriz Teruel y A. Otero González. *Impacto socio sanitario de la enfermedad renal crónica avanzada. Nefrología (2008) Supl. 3, 7-15*

Según datos más recientes, la tasa de ERC se incrementará de manera dramática durante los próximos 20 años viéndose afectados más de la mitad de los individuos con edades comprendidas entre los 30-64 años. En EEUU se estima, que la población de más de 30 años con ERC alcanzará los 28 millones en 2020 y cerca de 38 millones en 2030<sup>35</sup>.

Información relativa a estudios realizados en atención primaria en el Reino Unido proporcionan cifras de prevalencia de ERC (estadio 3-5) alrededor del 8,5%<sup>3</sup>.

En España, el estudio EPIRCE (-Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España-, n=2746 ≥20 años) promovido por la SEN estimó la prevalencia global de ERC en estadios 3-5 en un 6,8% (3,3% para edades 40-64 años y 21,4% para edades >64 años). Dentro de las conclusiones del estudio se destaca la elevada prevalencia de la ERC en la población general española (similar a la de otros países del mismo entorno geográfico) y en especial en los individuos de edad avanzada. Además de la edad, factores de riesgo como la hipertensión y la obesidad se asociaron con mayor prevalencia<sup>36</sup>. Tabla 15.

	Prevalencia del FG estimado (ml/min1,73m <sup>2</sup> ) %(95% IC)							
	N	Normal (≥90)	Estadio 1 ≥90 + proteinuria	Estadio 2 (60-89)	Estadio 3a (45-59)	Estadio 3b (30-44)	Estadio 4 (15-29)	Estadio 5 (<15)
TOTAL	2,746	90,8 (89,1- 92,5)	0,99 (0,57-1,4)	1,3 (0,84-1,8)	5,4 (4,3-6,6)	1,1 (0,65-1,5)	0,27 (0,06-0,48)	0,03 (0,00- 0,08)

Tabla 15. Prevalencia de la enfermedad renal crónica (EPIRCE)<sup>36</sup>. Tomada de: A. Otero y col. *Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. Nefrología* 2010;30(1):78-86

En el ámbito de la hospitalización y atención primaria en España destacan los siguientes estudios<sup>34</sup>:

- ERPHOS (Enfermedad Renal en Pacientes hospitalizados), basado en datos de más de 14.000 pacientes mayores de 18 años: el FG < 60 ml/min (estadios 3-5) estuvo presente en el 28,3% de los pacientes hospitalizados.
- EROCAP (prevalencia de la IR en centros de atención primaria en España), demostró que la prevalencia de un FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> fue del 21,3%. El 33,7% de los pacientes mayores de 70 años que acudió a los centros de atención primaria tenían un FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (37,3% tenían niveles normales de Cr, es decir, enfermedad renal crónica oculta)

En lo que a FRA se refiere, el número de estudios epidemiológicos es más limitado. A nivel mundial la incidencia de FRA varía ampliamente en función de los distintos estudios y depende en gran medida tanto del medio donde se desarrolle (hospitalario o bien extrahospitalario) como de la población a estudio. Afecta entre un 7-18% de los pacientes hospitalizados (más comúnmente pacientes de edad avanzada) y entre 20-200 pmp (pacientes por millón de población) en el extrahospitalario (generalmente paciente más jóvenes y saludables). En pacientes críticos la incidencia de FRA varía entre un 30-70%. Un 5% de los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) requieren terapia renal sustitutiva.

En cuanto a la etiología del FRA, en pacientes hospitalizados en UCI se desarrolla en el contexto de fallo multiorgánico, procedimientos cardiovasculares, sepsis o como complicación derivada de la administración de medicamentos nefrotóxicos siendo la mayoría de los pacientes afectados obesos, diabéticos y de edad avanzada. En el medio extrahospitalario el FRA se presenta fundamentalmente en pacientes jóvenes y se desarrolla por infecciones específicas o toxinas que derivan en diarrea e hipovolemia<sup>37</sup>.



Un estudio llevado a cabo en la Comunidad de Madrid en el año 1996 estimó una incidencia de FRA alrededor de 200 casos pmp/año, siendo este valor similar al de otros países con un nivel socioeconómico similar al español cuando los estudios son coetáneos. En este mismo estudio se encontraron 57 casos pmp/año (pacientes por millón de población/año) que precisaron diálisis a causa de un FRA, evidenció que la mitad de los casos de FRA que se generan en el medio extrahospitalario (incidencia de 100 casos pmp/año) tienen como principales causas el origen obstructivo, parenquimatoso y la deshidratación mientras que en el medio hospitalario suele ser las necrosis tubulares generalmente secundarias a técnicas diagnósticas y terapéuticas. En cuanto a los aspectos demográficos los varones son más propensos a presentar una FRA que las mujeres, en una proporción de 2 a 1. Finalmente destacar la mayor mortalidad, debido a FRA, observada en la UCI respecto a otros servicios (78 frente a 37%), este hecho se explica por la mayor frecuencia con la que se presenta el fallo multiorgánico en UCI en relación a otros servicios<sup>7</sup>.

### ***1.1.3. ENFERMEDAD RENAL COMO PROBLEMA SOCIO SANITARIO.***

Aproximadamente 4 millones de personas padecen ERC en España. De ellas unas 50.909 están en TRS, la mitad en diálisis y el resto con un trasplante renal funcionante. Cada año unas 6.000 personas con IR progresan hasta la necesidad de seguir uno de los tres tipos de tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis –HD-, diálisis peritoneal –DP- y trasplante renal)<sup>38</sup>.

Según el registro español de enfermos renales se aprecia que la tasa de prevalencia de ERC continúa mostrando una tendencia creciente en los últimos años (>1100 pmp) al igual que los países europeos de similares características. La tasa de incidencia se ha estabilizado en los últimos años en torno a los 121pmp<sup>39</sup>.

A lo largo del año 2014 se han realizado en España 2678 trasplantes renales. El trasplante renal se encuentra a la cabeza del total de trasplantes realizados a nivel nacional. Según datos de la organización nacional de trasplantes en el año 2014 se registran máximos históricos en trasplantes de órganos sólidos, destacan los incrementos de trasplante renal (+5) y trasplante cardiaco (+6%)<sup>40</sup>.

Estos datos son un claro ejemplo de cómo esta enfermedad se ha convertido en un problema sanitario, social y económico de primer orden para todos los sistemas sanitarios de los países desarrollados. Se estima que en el año 2030 el 70% de los pacientes con enfermedad renal terminal serán pacientes que residan en países en desarrollo, cuyos recursos no contarán con más del 15% de la economía mundial<sup>9, 34</sup>.

Según Górriz Teruel y col el incremento global de los pacientes con ERC es debido a<sup>34</sup>:

- Precocidad de la lesión vascular, como consecuencia del proceso inflamatorio asociado a la ERC.
- Envejecimiento de la población, aunque es posible que la ERC este más en función de las comorbilidades que la edad per se.
- Epidemia de diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto al efecto de la ERC sobre los costes en el sistema sanitario, los mismos autores exponen cómo los pacientes con ERC en estadios iniciales presentan mayor morbilidad y un mayor uso de los sistemas sanitarios que la población general, siendo tres veces mayor la tasa de hospitalización en los primeros<sup>34</sup>.

Se estima que el TRS consume entre el 2,5% y el 3% del presupuesto del Sistema Nacional de Salud y más del 4% de atención especializada, esperando un incremento anual de estos costes puesto que unos 6.000 nuevos pacientes inician la terapia de reemplazo renal y se produce un aumento del 3% en la prevalencia.

El coste medio por paciente en TRS, estadio 5, es seis veces mayor que el tratamiento de pacientes con infección por el VIH y 24 veces mayor que el tratamiento de pacientes con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y asma<sup>38</sup>.

Los pacientes con ERC estadios 1-4 constituyen el 3,3% de la población atendida y consumen un 5,5 y 8% del presupuesto, lo que supone entre el 1,6-2,4 veces más que aquellos que están en TRS<sup>41</sup>.

Un estudio realizado en España en el año 2006 cuyo objetivo era determinar el gasto en medicamentos antes del inicio del tratamiento sustitutivo, destacó un gasto por paciente y mes de 215,45 € observándose un incremento continuo desde 84,64 € en el estadio 1 hasta 352,59 € en el estadio 5 de la ERC. Los estimulantes de la eritropoyesis fueron responsables del 46,5% de estos costes<sup>42</sup>.

El coste económico derivado del tratamiento de los pacientes con ERC es de gran importancia, tanto por la elevada prevalencia de esta patología, como por la comorbilidad que tiene asociada. Ante esta problemática la SEN, lleva años realizando diversas actuaciones que permitan definir la epidemiología de este problema sociosanitario y transmitir su importancia a todos los colectivos implicados en la atención del paciente con enfermedad renal. Para ello, pretende abordar la ERC en España centralizando los recursos e iniciativas disponibles en una serie de acciones de educación, formación e investigación. Dentro de las acciones se encuentran<sup>43</sup>:

- Definición de la realidad epidemiológica de nuestro país: estudios EPIRCE, ERPHOS, EROCAP, PIER (pacientes incidentes con ERC en las unidades de Nefrología en España), MERENA (morbi-mortalidad en la ERC en pacientes diabéticos y no diabéticos) etc.

- Favorecer el intercambio de conocimientos con otras Sociedades Científicas.
- Favorecer la detección de la ERC mediante la introducción del FG mediante fórmulas (MDRD-4) en todos los informes de todos los laboratorios españoles.
- Establecer guías de actuación consensuadas con atención primaria en el que se establezcan criterios de actuación y de derivación en cada una de las fases evolutivas de la ERC.
- Incorporar a la enseñanza pregrado del concepto de ERC.
- Realizar un estudio por fases de las necesidades de atención a esta enfermedad: determinación de población diana (ancianos, hipertensos, obesos...), determinar el coste/efectividad de las intervenciones para presentar una propuesta de atención nefrológica, etc.

La ERC afecta a 1 de cada 7 adultos en EEUU, datos recientes sugieren que las muertes relacionadas con la ERC se han duplicado en los últimos 20 años. El porcentaje de adultos con ERC en EEUU se incrementará desde un 13,2% a un 14,4% en 2020 y hasta un 16,7% en 2030. Estos incrementos sugieren que los costes asociados a la ERC (en 2010 los costes asociados a la ERCA fueron de 32,9 billones de dólares mientras que los costes asociados a los estadios iniciales de la ERC fueron de 48 billones de dólares) y la pérdida de calidad de vida se incrementarán, por consiguiente es necesario desarrollar intervenciones encaminadas a enlentecer tanto el inicio como la progresión de la ERC<sup>35</sup>.

La ERC no se distribuye por igual entre la población. Se observan desigualdades, tanto en la incidencia como en la prevalencia de ERC, en función del estatus socioeconómico y la raza/etnia. Factores que afectan a la salud (tabaco, dieta, ejercicio físico, sedentarismo), comorbilidades (diabetes, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia) y un limitado acceso a los sistemas de salud pueden estar relacionados con un bajo nivel socioeconómico y este a su vez ligado con la aparición de ERC. Intervenciones dirigidas a identificar y modificar estos factores pueden contribuir a disminuir disparidades en la ERC<sup>44</sup>.

#### ***1.1.4. EVALUACIÓN DEL NIVEL DE FUNCIÓN RENAL: FILTRADO GLOMERULAR Y DEL DAÑO RENAL: COCIENTE ALBUMINA/CEATININA.***

##### ***1.1.4.1. ESTIMACIÓN DEL FILTRADO GLOMERULAR.***

La estimación del FG es el mejor índice para evaluar la función renal. El FG se determina a través de la depuración o aclaramiento de una molécula y corresponde al volumen de plasma del que ésta es totalmente eliminada por el riñón por unidad de tiempo.

Para conocer el FG, a partir de su aclaramiento renal o plasmático, se han utilizado diversas sustancias<sup>45</sup>:

- Exógenas: inulina (“gold-standard”), moléculas marcadas con isótopos radiactivos (<sup>99</sup>Tm-DTPA, <sup>51</sup>Cr-EDTA, <sup>125</sup>I-ioitalamato) y moléculas no isotópicas (iohexol, ioitalamato). Estas determinaciones son de difícil implementación en la práctica habitual por sus limitaciones (no son completamente filtrados por el riñón además se secretan a los túbulos), complejidad y elevado coste.
- Endógenas:
  - Aclaramiento de Cr en orina (recogida en 24h), este método tiene un valor clínico limitado debido a los errores producidos durante la recogida, retraso en la obtención de los resultados, interferencias analíticas con otras moléculas y sobreestimación del FG (en la orina se detecta la Cr que procede del FG más la que se secreta en los túbulos renales).
  - Concentración sérica de Cr (Crs) (más utilizada): es de fácil aplicación en la práctica clínica, en combinación con ciertos factores del paciente sirve para estimar el FG mediante diferentes ecuaciones. Entre sus limitaciones se encuentran las variaciones que presenta en función de la edad, sexo, raza, masa muscular, tipo de dieta y en la falta de estandarización de los métodos de medida de la Crs. Ej. personas vegetarianas o sometidas a amputación de algún miembro pueden poseer valores de Crs diferentes a las esperadas.

La NKF-K/DOQI recomienda la estimación del FG mediante ecuaciones que tengan en cuenta la Crs y algunas de las siguientes variables: edad, sexo, raza y talla<sup>30</sup>.

Históricamente la ecuación utilizada con más frecuencia fue la de CG, que se expresa en unidades no ajustadas por SC (ml/min) y tiene en cuenta el peso corporal, lo que muchos autores consideran una ventaja a la hora de individualizar las dosis de ajuste de los fármacos, sin embargo, este punto todavía no se encuentra validado. Entre sus desventajas se ha observado que sobreestima el valor del FG con el uso de las técnicas estándar de análisis de Crs. (No ha sido reformulada para valores de Cr obtenidos por los procedimientos actuales. Los valores de Cr obtenidos, si se utilizan procedimientos estandarizados, resultan entre 10-20% más elevados, lo que conlleva una sobreestimación de FG)<sup>32, 45</sup>.

La ecuación MDRD no tiene en cuenta el peso y parece ser más específica para valores de FG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (estas ecuaciones fueron obtenidas en individuos con cierto grado de IR existiendo diferencias en los métodos de medida de Cr utilizados en los laboratorios lo que tiene como consecuencia una mayor incertidumbre en los valores de FG elevados, con una infraestimación sistemática del FG en valores altos)<sup>45, 46</sup>.

La ecuación es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron 6 variables: las concentraciones séricas de urea, Cr y albúmina, la edad, el sexo y la raza, por ello esta ecuación se conoce también como MDRD-6 posteriormente se presentó una versión

abreviada de la fórmula con 4 variables (MDRD-4) que no precisa de la concentración sérica de urea ni albúmina, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original, pero de más fácil aplicación<sup>47</sup>.

En la actualidad las ecuaciones más utilizadas son MDRD-4 o MDRD-IDMS, en función de si el método usado por el laboratorio para la medida de la Crs presenta o no trazabilidad frente al procedimiento de medida de referencia de espectrometría de masas-dilución isotópica (IDMS)<sup>48</sup>.

La ecuación CG parece ser menos específica que el MDRD especialmente en pacientes de edad avanzada y obesos<sup>49</sup>.

Recientemente se ha desarrollado una nueva ecuación CKD-EPI (elaborada a partir de una población con valores de FG más elevados y métodos de Cr estandarizados) la cual presenta mayor exactitud, mejora la capacidad predictiva, especialmente en valores elevados de FG, así como la predicción de la mortalidad global y cardiovascular o del riesgo de presentar ERC terminal. Su uso empieza a extenderse en algunos laboratorios de EEUU<sup>32, 45, 50</sup> y es recomendada por las guías KDIGO 2012 dado que presenta una mejor exactitud que MDRD<sup>4</sup>.

ECUACIÓN		UNIDADES
CG	$Ccr = [(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso}] / [\text{Crs} \times 72] \times 0,85 \text{ si mujer}$	ml/min
MDRD-6	$FG = 170 \times (\text{Crs})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albúmina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$	ml/min/1,73m <sup>2</sup>
MDRD-4	$FG = 186 \times (\text{Crs})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$	ml/min/1,73m <sup>2</sup>
MDRD-IDMS	$FG = 175 \times (\text{Crs})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (si mujer)} \times (1,210 \text{ si raza negra})$	ml/min/1,73m <sup>2</sup>
CKD-EPI	<p><u>Etnia blanca:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mujeres  <math>Crs \leq 0,7 \text{ mg/dL } FG = 144 \times (\text{Crs}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}</math>  <math>Crs &gt; 0,7 \text{ mg/dL } FG = 144 \times (\text{Crs}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></li> <li>Hombres  <math>Crs \leq 0,9 \text{ mg/dL } FG = 141 \times (\text{Crs}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}</math>  <math>Crs &gt; 0,9 \text{ mg/dL } FG = 141 \times (\text{Crs}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></li> </ul> <p><u>Etnia negra:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mujeres  <math>Crs \leq 0,7 \text{ mg/dL } FG = 166 \times (\text{Crs}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}</math>  <math>Crs &gt; 0,7 \text{ mg/dL } FG = 166 \times (\text{Crs}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></li> <li>Hombres  <math>Crs \leq 0,9 \text{ mg/dL } FG = 163 \times (\text{Crs}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}</math>  <math>Crs &gt; 0,9 \text{ mg/dL } FG = 163 \times (\text{Crs}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}</math></li> </ul>	ml/min/1,73m <sup>2</sup>

Tabla 16. Ecuaciones de estimación de la función renal<sup>31, 32, 45, 51</sup>.

Estas ecuaciones de estimación del FG sirven como “guía” para el grado de ajuste posológico de los fármacos. El FG obtenido a partir de MDRD es útil en cuanto al ajuste de dosis de fármacos ya que se correlaciona mejor que el obtenido por CG para valores inferiores a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (niveles más susceptibles de necesidad de ajuste de dosis). Para el ajuste de fármacos de eliminación renal especialmente tóxicos o con escaso margen terapéutico, los valores del FG no se deberían estandarizar a 1,73m<sup>2</sup> en pacientes con desviaciones importantes de la SC. En estos casos basta con multiplicar el resultado del laboratorio expresado en mL/min/1,73m<sup>2</sup> por el cociente de la SC real del paciente dividido por 1,73m<sup>2</sup> (FG x SC/1,73m<sup>2</sup>)<sup>32, 52</sup>.

Hay que tener en cuenta que estas ecuaciones no son adecuadas en las siguientes situaciones<sup>32, 53</sup>.

- Peso corporal extremo: índice de masa corporal inferior a 19 kg/m<sup>2</sup> o superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.
- Alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis).
- Edad < 18 años
- Personas sometidas a dietas especiales (vegetarianos, suplementos de creatinina o creatina)
- Procesos comórbidos que cursen con malnutrición.
- FRA o en su fase de recuperación o situaciones de deterioro transitorio de FG en pacientes con ERC, ya que requieren que la Crs sea estable.
- Embarazo.
- Hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- Ajuste de dosis de fármacos de elevada toxicidad y de eliminación renal (aminoglicósidos y quimioterápicos etc).

Por tanto, en las situaciones expuestas en estos puntos se recomienda la utilización de otros métodos para estimar el FG, como el aclaramiento de Cr convencional (orina de 24 horas) o métodos isotópicos.

La medida del FG es de utilidad para identificar la presencia de ERC, monitorizar su progresión, prevenir complicaciones, evitar fármacos nefrotóxicos y realizar ajustes de dosis de fármacos de eliminación renal.

### 1.1.4.2. COCIENTE ALBUMINA/CREATININA (ACR).

La presencia persistente de concentraciones elevadas de proteína o albúmina en orina es un signo de daño renal (y en muchas ocasiones de daño sistémico) y constituye, junto con la estimación del FG, la base del diagnóstico de la ERC. Su presencia puede indicar un riesgo superior de progresión de la enfermedad renal, así como una mayor morbilidad cardiovascular<sup>32, 54</sup>.

Un individuo sano, elimina por la orina entre 40 y 80mg de proteína/día de los cuales aproximadamente 10-15 mg corresponde a albúmina (excreción normal en orina <30 mg/día). La albúmina es la proteína en orina predominante en la ERC secundaria a Diabetes mellitus, enfermedad glomerular o HTA<sup>54</sup>.

Cuando para su medición se utiliza una orina aleatoria, los resultados deben expresarse en forma de cociente entre la concentración de albúmina y Cr en orina -ACR- (la Cr se introdujo con objeto de evitar el efecto de la hidratación en la valoración de la concentración de proteínas en orina)<sup>54</sup>.

El cociente ACR es más sensible que el cociente proteinuria/Cr (PCR) para niveles bajos de proteinuria y se debe utilizar de manera preferente dejando al cociente PCR como alternativa<sup>3</sup>.

El K/DOQI considera proteinuria cuando el cociente ACR es superior a 30mg/g tanto en mujeres como en hombres, mientras que otras sociedades científicas establecen otros valores del cociente ACR como puntos de corte en función del sexo >17 mg/g (hombres) o >25 mg/g (mujeres)<sup>30</sup>.

Los valores utilizados para la definición de microalbuminuria y macroalbuminuria varían en función de la guía de práctica clínica consultada. Debido a la confusión que puede generar su utilización, a pesar de su uso extendido, hoy en día esta terminología tiende a ser abandonada<sup>54</sup>.

Guía	Espécimen	Normal	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
KDOQI	Tira	<3mg/dl	>3mg/dl	>30mg/dl
	Orina 24h	<30mg/dl	30-300mg/día	>300mg/día
	Orina aleatoria(ACR)	H<17mg/g M<25mg/g	H :17-250mg/g M :25-355mg/g	H>250mg/g M>355mg/g
Sen-semFYC	Orina aleatoria(ACR)	<30mg/g	30-299mg/g	>300mg/g

ACR: cociente albúmina/creatinina en orina; H: hombres; M: mujeres.

*Tabla 17. Ejemplos de valores utilizados para la definición de albuminuria<sup>54</sup>. Tomada de: R. Montañés Bermúdez y cols. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2011; 31 (3):331-45.*

Según las recomendaciones establecidas por la SEN la excreción urinaria de proteínas debe valorarse preferentemente mediante el cociente ACR en muestra aislada de orina, preferiblemente en la primera hora de la mañana. Este cociente representa una buena estimación de la proteinuria y evita utilizar la recogida de orina de 24h<sup>31</sup>.

Aunque se utilice el término de albuminuria más que el de proteinuria, la pérdida de otras proteínas podría ser importante en la patogénesis de la enfermedad renal, pronóstico y sus complicaciones. La determinación de proteinuria incluye la cuantificación de albúmina más la determinación de proteínas de bajo peso molecular como proteínas de origen tubular o cadenas ligeras de inmunoglobulinas<sup>32</sup>.

### ***1.1.5. TRATAMIENTO.***

#### ***1.1.5.1. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.***

El tratamiento de los pacientes con ERC deberá contemplar<sup>31, 32, 55</sup>:

- Recomendaciones sobre estilo de vida, actitudes y dieta:
  - Práctica regular de ejercicio físico.
  - Alcohol: ingesta moderada, teniendo en cuenta los aportes de azúcar y ciertos electrolitos del mismo.
  - Dieta: se debe evitar el sobrepeso u obesidad. El objetivo es conseguir un peso saludable y un estado nutricional adecuado:
    - ERC 1-3: se recomiendan dietas hiposódicas en caso de HTA, edema y/o insuficiencia cardíaca.
    - ERC 4-5: Se deben realizar recomendaciones dietéticas sobre el sodio, fósforo, potasio y proteínas.
    - Restricción proteica (cuando  $FG < 25$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, en proteinuria por hiperfiltración debe instaurarse mucho antes incluso con FG normal): se recomienda una dieta baja en proteínas (0,6-0,8 g/kg) en pacientes con ERC avanzada que no han iniciado tratamiento sustitutivo ya que retrasa la progresión de la enfermedad renal. En HD los aportes pueden aumentar hasta 1,2g/kg.
- Detección de factores de agudización y causas de ERC susceptibles de tratamiento: insuficiencia cardíaca, vómitos o diarrea, exceso de diuréticos, abuso de AINEs o IECAs, agentes nefrotóxicos, HTA no controlada, etc.



- Prevenir o enlentecer la progresión de la ERC:
  - Control HTA (objetivo: cifras inferiores a 130/80 mmHg): reducir el contenido de sal en la dieta, moderar o eliminar el consumo de alcohol y controlar el sobrepeso. Medidas farmacológicas: IECAs o ARAII. Se recomienda la utilización de combinaciones de fármacos antihipertensivos para alcanzar los valores de control, dicha combinación debe incluir un diurético, tiazídico o de asa según la severidad de la ERC. Evitar ahorradores de potasio por riesgo de hiperpotasemia.
  - Medidas dietéticas (objetivo: mantener un peso saludable): restricción proteica moderada, entre otras, ya que puede retrasar y minimizar el síndrome urémico. Consumo diario de menos de 6g de sal, siendo la recomendación más estricta en pacientes hipertensos.
  - Control hiperlipidemia: Los pacientes con ERC son considerados de alto o muy alto riesgo cardiovascular, de tal manera que el potencial beneficio desde el punto de vista del riesgo vascular justifica el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con ERC. Se recomienda moderar el consumo de grasas animales, comer más pescado, limitar el consumo de huevo como máximo tres veces a la semana, consumo diario de frutas, verduras y frutos secos vigilando los niveles de potasio, uso preferente de aceite de oliva y realización de ejercicio moderado).
  - En cuanto al tratamiento farmacológico las estatinas son los fármacos de elección, prefiriéndose aquellas con menor excreción renal (atorvastatina, fluvastatina y pitavastatina). Los fibratos incrementan en más de 5 veces el riesgo de miopatía al asociarse a estatinas e incluso pueden favorecer FRA por rhabdomiólisis, si fuera necesaria la asociación debe utilizarse fenofibrato mientras que en monoterapia hipolipemiente se aconseja gemfibrozilo. En cuanto a la ezetimiba, su eficacia ha sido demostrada en asociación con simvastatina.
  - Control del metabolismo calcio-fósforo (objetivo: evitar la hiperfosfatemia, concentraciones normales de calcio y fosfato y evitar el hiperparatiroidismo secundario y su progresión): la hipocalcemia e hiperfosfatemia favorecen la secreción de paratohormona (PTH). Un producto calcio-fósforo elevado puede favorecer la calcificación vascular y de tejidos blandos, pudiendo agravar la progresión de la ERC si se producen depósitos túbulointersticiales. Estas alteraciones se pueden tratar:
    - Disminución ingesta de fósforo mediante disminución del contenido proteico de la dieta (poco eficaz)
    - Aporte de suplementos de carbonato cálcico: incrementan la calcemia al tiempo que disminuyen la hiperfosfatemia (quelantes a nivel intestinal, evitar en la medida de lo posible el hidróxido de aluminio como quelante de fósforo para evitar la intoxicación por éste último).
    - Captadores del fósforo: carbonato cálcico, acetato cálcico, sevelámer, carbonato de lantano.
    - Tratamiento del déficit de vitamina D: vitamina D3 o calcifediol

- Aporte de metabolitos de la vitamina D como el calcitriol si persiste la hipocalcemia o en caso de hiperparatiroidismo secundario.
- Administración de cinacalcet o paricalcitol en el hiperparatiroidismo secundario en pacientes en diálisis.
- Control hiperglicemia (objetivo de HbA1c < 7% para pacientes con Diabetes Mellitus de poco tiempo de evolución y sin condiciones que disminuyan las expectativas de vida, para el resto individualizar objetivo).
- Antidiabéticos orales:
  - Sulfonilureas: No son fármacos de primera elección en ERC. Se unen a proteínas plasmáticas, por lo que no se pueden eliminar por HD. glibenclamida, glimepirida y gliclazida están contraindicadas en  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , no se recomienda su uso incluso a dosis bajas. La glipizida es la única sulfonilurea recomendada a dosis bajas si  $FG > 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  pero no esta permitida para valores de  $FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . La repaglinida puede utilizarse en estadio 5 y debe iniciarse con dosis bajas si  $FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .
  - Metformina: Al tener una eliminación en orina prácticamente sin metabolizarse puede acumularse y favorecer la aparición de acidosis láctica. En  $FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  no debería utilizarse.
  - Glitazonas: Contraindicada en pacientes con  $FG < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ .
  - Inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (acarbose y miglitol): no recomendados.
  - Inhibidores de la DPP4: Con valores de  $FG > 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  ninguna gliptina requiere ajuste. Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina precisan ajuste de dosis cuando  $FG < 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$  mientras que linagliptina no requiere ajuste en ningún estadio de la ERC.
  - Análogos de GLP-1: Alternativa en pacientes obesos con  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$  debido a su efecto en la pérdida de peso. Exenatida y liraglutida no requieren ajuste de dosis en ERC leve.
  - Insulina: La ERC se asocia a resistencia a la insulina sin embargo en estadios avanzados se produce una disminución de la degradación de la misma que conlleva a una necesidad de ajuste e incluso a la suspensión de la misma. El régimen de insulina debe de adaptarse a cada paciente mediante la monitorización de glucosa.
- Tratamiento de las complicaciones de la ERC:
  - Hiperpotasemia: restringir alimentos ricos en potasio, evitar ahorradores de potasio, precaución con IECAs o ARAII, tratamiento con resinas de intercambio iónico.
  - Trastornos del metabolismo del agua y del sodio: dieta hiposódica si HTA, adición de diuréticos si insuficiencia cardiaca.

- Acidosis metabólica: favorece el catabolismo proteico induciendo un balance nitrogenado negativo y la desmineralización ósea, tratar con bicarbonato sódico. Frecuente en ERC avanzada.
  - Anemia: Su principal causa es la inadecuada producción de eritropoyetina endógena, aparece en estadios precoces y suele ser normocítica y normocrómica. El objetivo de control es de de Hb entre 10 y 12 g/dl en adultos, valorando síntomas y comorbilidades (Las Guías KDIGO 2012 no recomiendan agentes estimulantes de la eritropoyesis con Hb > 11,5 g/dl en adultos con ERC, pero puede ser necesario mantener Hb > 11,5 g/dl para mejorar la calidad de vida del paciente valorando los posibles riesgos) 4.
  - El tratamiento consiste en administrar agentes estimulantes de la eritropoyesis o suplementos de hierro o ácido fólico si existe déficit de los mismos.
  - Insuficiencia cardíaca: como consecuencia de la afectación miocárdica debida a la HTA y a la hiperhidratación: control PA, diuréticos, corrección de la anemia grave y de posibles arritmias.
  - Alteraciones de la hemostasia (trombopatía urémica): precaución en cirugía o biopsias por riesgo de sangrado. Se suele corregir con el tratamiento de la anemia y diálisis.
  - Prurito: como consecuencia de un producto calcio-fósforo elevado. Tratamiento sintomático: antihistamínicos, cremas hidratantes.
  - Hiperuricemia: Se ha descrito aumento de riesgo cardiovascular con concentraciones de ácido úrico >5,2mg/dl<sup>56</sup>. La mayor parte de los casos de hiperuricemia se deben a una disminución del aclaramiento renal de ácido úrico. Posibles tratamientos: alopurinol, febuxostat, colchicina.
  - Síntomas gastrointestinales: inapetencia, náuseas y vómitos, diarrea, sabor metálico pueden ser manifestaciones de uremia avanzada y pueden requerir diálisis.
  - Síntomas neuromusculares: parestesias, calambres, insomnio, piernas inquietas pueden ser manifestaciones de uremia avanzada y pueden requerir diálisis.
  - Pericarditis: indicativo de manejo inadecuado del paciente con IRC, requiere diálisis.
- TRS: debe de plantearse cuando el FG es < 15 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup> o antes si aparecen signos o síntomas de uremia o dificultad en el control de la hidratación y debe de iniciarse cuando FG se encuentra entre 8 y 10 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup>. y es obligatorio con FG < 6 ml/ min/1.73 m<sup>2</sup> (aún en ausencia de sintomatología urémica). Dentro de las opciones de tratamiento se encuentran: HD, DP cumplen con las labores depurativas del riñón sin alcanzar las funciones metabólicas-endocrinas) y trasplante renal.
  - En cuanto al abordaje del paciente con ERC 3-5(insuficiencia renal) es de vital importancia evitar la iatrogenia:
    - Ajustando los fármacos al FG, especialmente en ancianos.

- Evitando en la medida de lo posible la utilización de AINEs.
- Usando con precaución la metformina y antidiabéticos orales de eliminación renal (la mayoría) y evitando su uso con  $FG < 30$  ml/min.
- Evitando la asociación no controlada de fármacos que retienen potasio: IECA, ARAII, diuréticos ahorradores de potasio, AINE, betabloqueantes.

Es necesario enfocar la ERC desde estadios iniciales con análisis correctos de las comorbilidades y complicaciones secundarias, en un intento por conseguir una detección precoz, frenar la progresión, reducir las complicaciones asociadas y, eventualmente, lograr una derivación más precoz al nefrólogo para la preparación del TRS<sup>57</sup>.

### ***1.1.5.2. FRACASO RENAL AGUDO.***

En el manejo del paciente del paciente con FRA es necesario considerar una serie de aspectos terapéuticos<sup>58, 59</sup>:

- Tratamiento de la urgencia vital:
  - Hiperpotasemia tóxica: uso de AINEs, IECA o ahorradores de potasio, sepsis, rabdomiolisis son factores desencadenantes o predisponentes. Se trata con resincalcio y en ocasiones puede estar indicada la HD.
  - Edema agudo de pulmón: restricción hídrica, vasodilatadores, diurético del asa a dosis altas, oxigenoterapia, ultrafiltración (si no hay respuesta). En ocasiones, es necesaria la respiración asistida.
- Tratamiento de las alteraciones funcionales provocadas por el FRA:
  - Control del agua corporal: el objetivo es el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica y una hidratación normal del paciente:
    - FRA no oligúrico: aporte hídrico ajustado a las pérdidas.
    - FRA oligúrica:
      1. Pérdida de líquido extracelular: reponer la volemia y normalizar la PA.
      2. Aumento del líquido corporal total y disminución del volumen circulante (insuficiencia cardíaca, hepatopatías, etc.): tratamiento de la enfermedad subyacente, restricción de agua y sal, uso cuidadoso de expansores de volumen, diuréticos (se excluyen los ahorradores de potasio).
      3. Disminución del volumen circulante eficaz (shock séptico): tras la expansión de volumen es necesario utilizar fármacos vasopresores (dopamina, adrenalina y dobutamina). El objetivo es alcanzar un  $PA > 80$  mmHg.
    - Control de las alteraciones electrolíticas: hiperpotasemia, hipo o hipernatremia dependiendo de la situación del volumen corporal, hipocalcemia (tratar con suplementos de calcio), hipercalcemia (suele aparecer si hay otra patología asociada por ejemplo mieloma

múltiple), hiperfosfatemia (tratar con quelantes cálcicos como el carbonato cálcico o aluminicos como el hidróxido de aluminio o diálisis si es severa), hipofosfatemia (emplear fosfato monosódico, disódico o potásico según necesidades), hipomagnesemia (tratar con magnesio oral o intravenoso), hipermagnesemia (si es sintomática puede requerir diálisis y en situaciones de extrema gravedad administración de calcio intravenosos como antagonista del magnesio y diálisis).

- Control de la elevación de productos nitrogenados: si se trata de un FRA prerrenal será necesario tratar la causa, en el FRA parenquimatoso se recurrirá a tratamiento conservador y/o dialítico y en FRA obstructivo se utilizarán procedimientos urológicos (sondaje uretral, nefrostomía, cateterismo uretral, etc.)
- Control del equilibrio ácido base (acidosis metabólica): el punto principal de tratamiento es la administración de bicarbonato.
- Tratamiento de la enfermedad subyacente y de las complicaciones asociadas.
- Ajuste de medicación/evitar fármacos nefrotóxicos.
- Medidas reparadoras: soporte nutricional adecuado.

## ***1.2. MANEJO DE FÁRMACOS EN EL PACIENTE CON ENFERMEDAD RENAL.***

En los enfermos renales existen<sup>60</sup>:

- Alteraciones farmacocinéticas: cambios que pueden aumentar la frecuencia de la aparición de efectos colaterales:
  - Absorción: un ejemplo lo constituyen los pacientes con uremia los cuales pueden tener disminuida la absorción por aumento de la concentración de amonio gástrico que al amortiguar la acidez del estómago puede afectar a aquellos fármacos que requieren un medio ácido para su disolución.
  - Distribución: En la uremia puede existir una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y por lo tanto una alteración del volumen de distribución secundario a disminución en la concentración de albúmina o reducción de la afinidad de la albúmina por el fármaco.
  - Metabolismo: Los procesos de oxidación suelen ser normales o incluso algo más rápidos. Se observa una disminución de la acetilación y la hidrólisis.
  - Eliminación: La filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular se modifican en la IR de manera proporcional a su gravedad. Disminuciones sucesivas en el aclaramiento producen aumentos importantes de la vida media del fármaco.
- Alteraciones en la sensibilidad tisular: existen pocos estudios, la individualización de la dosis corregirá la mayor parte de las variaciones de la dosis respuesta, y la variación de la sensibilidad al fármaco será residual

Es necesario conocer los cambios en la farmacocinética y en la sensibilidad a los fármacos para individualizar la terapia en estos pacientes.

GR Matzke et al. destacan las siguientes consideraciones a la hora de ajustar las dosis de fármacos en pacientes con ERC o FRA<sup>45</sup>:

Obtención de datos demográficos/clínicos relevantes.	Evaluar la historia demográfica, antecedentes médicos de interés (Ej; enfermedad renal), datos clínicos y de laboratorio, incluyendo DNA.
Estimación del FG.	Usar las herramientas adecuadas para la estimación del FG aclaramiento de Cr basadas en la edad, talla, raza y enfermedades concomitantes del paciente.
Revisión del tratamiento actual.	Identificación de aquellos fármacos que requieran individualización del tratamiento.
Cálculo de regímenes de tratamiento individualizados.	Determinar el objetivo del tratamiento (mantenimiento de similar concentración valle, pico, estado estacionario...); calcular el regimen posológico en función de las características farmacocinéticas del fármaco, del volumen corporal del paciente o del FG o aclaramiento de Cr.
Monitorización	Controlar parámetros de respuesta o toxicidad farmacológica. Monitorizar niveles del fármaco si disponibilidad/aplicabilidad.
Revisión del regimen de tratamiento	Ajustar el tratamiento en función de la respuesta o cambios en el estado del paciente(Ej; cambios en la función renal)

Cr: creatinina, FG: filtrado glomerular.

*Tabla 18. Consideraciones de ajuste de regimen posológico en pacientes con enfermedad renal crónica o fracaso renal agudo.*

En la práctica clínica es necesario tener en cuenta<sup>61</sup>:

- En pacientes con ERC se debe:
  - Evaluar la utilización de plantas medicinales y otros productos con objeto de asegurar su correcta indicación.
  - Evitar la utilización de fármacos con metabolitos tóxicos.
  - Utilizar fármacos poco nefrotóxicos.
  - Utilizar alternativas ante posibles interacciones farmacológicas.

- En pacientes con la función renal alterada se debe prestar especial atención a aquellos fármacos con metabolitos activos que puedan desencadenar un exceso de efecto farmacológico.
- Las dosis de los fármacos eliminados por vía renal deben de ser ajustadas acorde con la función renal del paciente: las dosis iniciales se calcularán según las guías de dosificación y la respuesta clínica del propio paciente. En los casos en los que sea posible, la monitorización de las concentraciones plasmáticas se determinarán para evaluar la eficacia y la toxicidad.

A la hora de prescribir un fármaco hay que tener en cuenta que la posología incluye dos aspectos: la dosis y el intervalo de tiempo entre cada dosis. Es necesario conocer si la alteración de la función excretora exige adaptar cualquiera de ellos, o incluso ambos.

La presencia de IR plantea un ajuste sencillo de la posología, el retraso de la velocidad de eliminación acostumbra a relacionarse con la reducción del aclaramiento de Cr. De ahí que resulte sencillo establecer pautas posológicas específicas<sup>62</sup>.

La mayor parte de las guías y bases de datos dividen en tres categorías de FG las pautas posológicas a seguir<sup>61</sup>:

- <10ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- 10-50ml/min/1,73m<sup>2</sup>
- >50ml/min/1,73m<sup>2</sup>

Aunque de manera general estas recomendaciones pueden ser utilizadas a la hora de establecer la dosis inicial de los fármacos, es necesario tender a alcanzar un régimen posológico individualizado en función de la respuesta del paciente, y a ser posible, teniendo en cuenta las concentraciones plasmáticas del fármaco.

Los errores más frecuentes a la hora de prescribir medicamentos en pacientes con IR y las principales estrategias a tener en cuenta en la prescripción de medicamentos en esta situación se resumen en las tablas 19 y 20.

- Estimación equivocada a la hora de calcular el FG.
- Desconocimiento de las vías de metabolización y eliminación del fármaco.
- Desconocimiento de la fisiología de la función renal.
- Falta de control en la terapéutica y de los efectos adversos.
- Inducción de un mayor deterioro de la función renal por un mal ajuste de los medicamentos con el consiguiente aumento de los niveles y por ello de una mayor toxicidad renal.

*Tabla 19. Errores más frecuentes en la prescripción de medicamentos en pacientes con insuficiencia renal<sup>63</sup>.*

- Determinar la necesidad de modificar la dosis de un medicamento. Como regla general la mayor parte de los fármacos no requieren ajuste cuando el  $FG > 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$ . (excepción: fármacos muy tóxicos-aminoglucósidos- y con excreción renal pura.
- Descartar la utilización de fármacos que no puedan tener acceso al lugar de acción y que actúan consiguiendo concentraciones efectivas en orina, por no ser esto factible en la IR. (antisépticos urinarios).
- Conocer la acción de la IR en el efecto del fármaco: diuréticos osmóticos y tiazídicos poco efectivos en IR.
- Conocer si el medicamento es efectivo, ya que su acción puede depender de otra vía metabólica alterada en la IR: hidroxilación 1 alfa del colecalciferol.
- Valorar de forma correcta las concentraciones del fármaco en plasma.
- Diferenciar entre la respuesta del paciente al fármaco y los posibles efectos adversos atribuibles a la uremia.
- Vigilar la aparición de efectos adversos que puedan desembocar en patologías coadyuvantes a la IR (quelantes de fósforo y desnutrición).
- Vigilar interacciones y la toxicidad o sobrecarga de algunos componentes de la formulación del medicamento (presencia de sodio en la penicilina).
- Potenciación de los efectos adversos por la IR: hiperpotasemia con diuréticos distales cuando la  $Cr > 2 \text{ mg/dl}$ .

*Tabla 20. Reglas generales ante la prescripción de medicamentos en insuficiencia renal<sup>63</sup>.*



Consideración	Justificación	Ejemplo
¿Es el fármaco en cuestión, la opción más apropiada en IR?	El fármaco puede ser nefrotóxico, contraindicado en ERC o puede aumentar las manifestaciones urémicas.	AINES: empeoran la función renal y aumentar el riesgo de sangrado gastrointestinal.
Si el principio activo o su metabolito se excretan por vía renal, ¿han sufrido ajuste de dosis?	Si la eliminación depende del riñón, la dosis debe de ser reducida de acuerdo con el grado de empeoramiento de la función renal. Alternativa: si la vida media se ve aumentada en presencia de ERC, un aumento del intervalo posológico será más apropiado.	Gabapentina: requiere tanto reducción de dosis como aumento de intervalo posológico.
¿Es necesaria una rápida respuesta clínica?	Con la reducción de dosis o la prolongación de la vida media, el tiempo en alcanzar el estado estacionario es mayor de tal manera que el efecto terapéutico no se alcanza tan rápido como en una situación normal.	Digoxina en fibrilación auricular: Si se utilizan las dosis convencionales para la digitalización en pacientes con IR se pueden producir efectos tóxicos o aumento de la sensibilidad a los efectos farmacológicos resultado de alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperpotasemia etc.), uremia o disminución del volumen de distribución y aclaramiento plasmático.
Parámetro como el INR o niveles plasmáticos ¿tienen que ser monitorizados?	Cuando conseguir el efecto terapéutico y evitar toxicidad es vital, la monitorización de niveles plasmáticos contribuye a individualizar el ajuste de dosis.	Vancomicina: se excreta por vía renal y es extremadamente tóxica. De manera general no se vuelve a repetir la dosis hasta que niveles valle <10-15mcg/ml
¿Existe riesgo potencial de interacción?	La polifarmacia existente en la ERC aumenta el riesgo de interacción. Interacciones que no son clínicamente significativas pueden ser importantes en pacientes con IR.	Los complejos insolubles formados por el ciprofloxacino oral y los quelantes de fosfato, comúnmente usados en IR, pueden disminuir la absorción del antibiótico al menos que la administración se espacie.

*Tabla 21. Decisiones en la prescripción y consecuencias en pacientes con insuficiencia renal<sup>64</sup>. Tomada de: Prescribing principles for patients with chronic kidney disease. Disponible en: <http://www.pharmacyinpractice.com/archive/2008-volume-18-issue-1/7-PIP-Therapeutic-options-Jan-Feb-08.pdf>*

A continuación, se exponen las recomendaciones para el manejo de fármacos en ERC establecidas por KDIGO y el documento de consenso de SEN- semFYC<sup>4, 31, 32</sup>:

**KDIGO 2012**

- Los prescriptores deben de tener en cuenta el FG a la hora de ajustar dosis.
- Suspender temporalmente aquellos fármacos nefrotóxicos y fármacos que se excreten por vía renal en pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  y enfermedades que incrementen el riesgo de FRA (AINES, metformina, IECAS, ARAII, diuréticos, litio, digoxina, etc.).
- Los pacientes con ERC deben poner en conocimiento del médico o farmacéutico el inicio de cualquier medicación o suplemento nutricional.
- No se recomienda el uso de plantas medicinales en pacientes con ERC.
- Metformina: se puede continuar usando en pacientes con  $FG > 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , se debe revisar en pacientes con  $FG = 30\text{--}44 \text{ ml/min/1,73m}^2$  y suspender cuando  $FG < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ .
- En pacientes en tratamiento con litio e inhibidores de la calcineurina deben de ser monitorizados regularmente el FG, los niveles plasmáticos del fármaco y los electrolitos.
- Pacientes con ERC con otras patologías como cáncer deben de ser tratados con agentes citotóxicos con un apropiado ajuste de dosis en función del FG.

**Documento de consenso SEN-semFYC**

- Evitar nefrotóxicos:
  - Evitar hiperpotasemia asociada a fármacos: precaución en la asociación de ahorradores de potasio y otros fármacos que retengan potasio. La monitorización frecuente del potasio es necesario.
  - Evitar el uso de fármacos que producen depleción brusca de volumen y que pueden provocar daño tubular sobretodo en situaciones de deshidratación, así como aquellos con efecto directo negativo sobre el túbulo (aminoglucosidos, tacrolimus, ciclosporina A).
  - Evitar el uso innecesario de AINES por riesgo de deterioro de la función renal.
  - Ajustar los fármacos al FG especialmente en el anciano y en el diabético. Especial precaución con metformina y antidiabéticos orales de eliminación renal, nuevos anticoagulantes, heparinas y antibióticos.
- Minimizar el uso de contrastes iodados (efecto directo del contraste disminuyendo la perfusión renal, las alteraciones reológicas en el túbulo renal debidas aumento de la viscosidad sanguínea que provoca el contraste y efecto tóxico directo sobre las células tubulares): detectar los pacientes de riesgo (edad avanzada, insuficiencia cardiaca-diabetes mellitas, ERC previa, deshidratación, shock, nefrotóxicos etc.) y administrar tratamiento profiláctico con N-acetilcisteína junto con una correcta hidratación.

AINE: antiinflamatorios no esteroideos, ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II, ERC: enfermedad renal crónica, FG: filtrado glomerular.

Tabla 22. Recomendaciones para el manejo de fármacos KDIGO 2012 y SEN-semFYC<sup>4, 31, 32</sup>.

### ***1.3. SEGURIDAD EN LA UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.***

La atención sanitaria es actualmente más compleja; la utilización de nuevas tecnologías, el mayor número de prestaciones, la diversidad de los profesionales sanitarios y la variabilidad en las prácticas que realizan pueden provocar que recibir atención sanitaria entrañe cada vez más riesgos potenciales<sup>65</sup>. A las consecuencias personales en la salud de los pacientes hay que añadir el elevado impacto económico y social de los daños originados.

La seguridad es, hoy en día, un punto clave de la calidad asistencial. La Organización Mundial de la Salud (OMS), puso en marcha en el año 2004 la Alianza Mundial para la Seguridad de los Pacientes con el propósito de coordinar, difundir y acelerar mejoras a nivel mundial en materia de seguridad y así disminuir las consecuencias negativas derivadas de la atención sanitaria<sup>66</sup>.

En el año 2009, la OMS definió seguridad del paciente como la reducción del riesgo de daños innecesarios relacionados con la atención sanitaria hasta un mínimo aceptable, el cual se refiere a las nociones colectivas de los conocimientos del momento, los recursos disponibles y el contexto en el que se prestaba la atención, ponderadas frente al riesgo de no dispensar tratamiento o de dispensar otro<sup>67</sup>.

A nivel europeo, en el año 2005, la Declaración de Luxemburgo reconoce al sector sanitario como un área de alto riesgo debido a las consecuencias que pueden tener sobre la salud de los pacientes los sucesos adversos derivados de su actuación. Así mismo, promueve la creación de una cultura centrada en el aprendizaje, con un carácter no punitivo y más constructivo<sup>68</sup>.

Finalmente destacar en el ámbito nacional, el Plan de Calidad del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad 2006-2010 el cual establece como uno de sus principales objetivos una atención sanitaria de máxima calidad. Este plan pretende, entre otros aspectos, promover y desarrollar el conocimiento y la cultura de seguridad del paciente entre los profesionales sanitarios, establecer estrategias y herramientas de mejora, fomentar líneas de investigación en seguridad del paciente, favorecer la comunicación y difusión de campañas de seguridad o resultados de estudios de seguridad etc.

#### ***1.3.1. TERMINOLOGÍA***

- Riesgo asistencial: cualquier situación no deseable o factor relacionado con la atención sanitaria, que puede contribuir a aumentar la probabilidad de producir consecuencias negativas para los pacientes (fallecimiento, enfermedad.). Se trata de un término impreciso que engloba una gran cantidad de términos y conceptos<sup>69</sup>.
- Efectos adverso (EA): accidente imprevisto e inesperado identificado en el momento de la consulta, que ha causado lesión y/o incapacidad, que se deriva de la asistencia sanitaria y no de la enfermedad de base del paciente<sup>70</sup>.

- Incidente: suceso aleatorio imprevisto e inesperado, relacionado con la atención sanitaria, que no produce daño al paciente. También puede definirse como un suceso que, en circunstancias distintas, podría haber sido un EA o como un hecho que, no descubierto o corregido a tiempo, puede implicar problemas para el paciente<sup>70</sup>.
- Suceso adverso: conjunto de incidentes y efectos adversos<sup>70</sup>.
- Error médico: Acto de equivocación u omisión en la práctica de los profesionales sanitarios que puede contribuir a que ocurra un suceso adverso<sup>70</sup>.
- Casi-errores: categoría mal definida, próxima a la de incidente sin daño o con mínimas consecuencias, que puede incluir: errores que casi ocurrieron, cuando el daño ha sido evitado por poco, sucesos que en otras circunstancias habrían tenido graves consecuencias, sucesos peligrosos que no han producido daños personales, pero si materiales<sup>69</sup>.

Terminología relacionada con el medicamento:

- Error de medicación (EM): cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización<sup>71</sup>.
- Sucesos/acontecimientos adversos por medicamentos: cualquier daño grave o leve resultado del uso clínico de un medicamento. Incluye tanto reacciones adversas a medicamentos (RAM) como los EM. Se pueden clasificar en<sup>65</sup>:
  - No prevenibles o inevitables: se producen a pesar del uso apropiado de los medicamentos (daño sin error), son las RAM.

Reacción adversa a medicamentos se define como todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento de una enfermedad o con el objeto de modificar una función biológica. No supone un mal uso de un medicamento, no es un error<sup>72</sup>.

- Prevenibles: son causados por EM que suponen daño y error.
- Potenciales: EM grave que podría haber causado daño, pero que no lo llegó a causar, bien por fortuna o bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente.
- EM banal: EM prevenible que no ha producido daño.

En la figura 5 se expone la relación entre errores de medicación, sucesos adversos por medicamentos y reacciones adversas a medicamentos<sup>65</sup>.

SUCESOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS			
CON DAÑO		SIN DAÑO	
Suceso adverso a medicamento no prevenible o inevitable (RAM)	Suceso adverso a medicamento prevenible	Suceso adverso a medicamento potencial	Errores de medicación banal
INEVITABLES	PREVENIBLES		
	ERRORES DE MEDICACIÓN		

Figura 5. Relación entre errores de medicación, sucesos adversos por medicamentos y reacciones adversas a medicamentos<sup>65</sup>. Tomada de: Camarón Echeandía I y col. Seguridad del paciente: objetivo prioritario del sistema sanitario. (En: Astella Pharma, S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.12-23.)

A la terminología relacionada con la medicación hay que añadir dos términos fundamentales para la práctica de la atención farmacéutica (AF) sobre el paciente, los cuales contribuyen a mejorar la efectividad, la seguridad y el uso adecuado de los medicamentos, problema relacionado con la medicación (PRM) y resultado negativo asociado con la medicación (RNM). El concepto de AF confiere una nueva implicación del farmacéutico en el tratamiento del paciente, con el fin último de mejorar la calidad de la farmacoterapia que recibe. El proceso de AF se define como aquel en el cual un farmacéutico colabora con otros profesionales sanitarios y con el paciente en diseñar un plan terapéutico seguro y efectivo, así como identificar, resolver y prevenir PRMs y la morbilidad farmacoterapéutica a menudo asociada a éstos<sup>73</sup>.

- PRM: aquella situación en la que el proceso de uso de medicamentos causa o puede causar la aparición de un RNM.

Se admite que las causas de PRMs pueden ser múltiples, por lo tanto, se acepta la existencia de un listado que no será exhaustivo ni excluyente y que podrá ser modificado en la práctica clínica<sup>74</sup>.

- Administración errónea del medicamento.
- Características personales.
- Conservación inadecuada.
- Contraindicación.
- Dosis, pauta y/o duración no adecuada.
- Duplicidad.
- Errores en la dispensación.

- Errores en la prescripción.
- Incumplimiento Interacciones.
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento.
- Probabilidad de efectos adversos.
- Problema de salud insuficientemente tratado.
- Otros.

Tabla 23. Listado de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRMs)<sup>74</sup>.

- RNM: son resultados en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados al uso o fallo en el uso de medicamentos.

En cuanto a la clasificación para los RNM se puede realizar en función de los requisitos que todo medicamento debe tener para ser utilizado: que sea necesario, efectivo y seguro.

**NECESIDAD:**

Problema de Salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.

Efecto de medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.

**EFFECTIVIDAD:**

Inefectividad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.

**SEGURIDAD:**

Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

Inseguridad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Tabla 24. Clasificación Resultados negativos asociado con la medicación (RNM)<sup>74</sup>.

### 1.3.2. ERRORES DE MEDICACIÓN.

#### 1.3.2.1. CLASIFICACIÓN.

El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP) clasifica a los EM en función de la gravedad del daño producido. Esta clasificación está compuesta por nueve categorías de gravedad (A-I)<sup>65, 71</sup>:

- A: circunstancias o incidentes con capacidad de causar error, representan el error potencial o el no error.
- B: el error se produjo, pero no alcanzó al paciente.
- C: el error alcanzó al paciente sin causar daño.

- D: el error alcanzó al paciente sin causar daño. El paciente requirió monitorización/intervención para confirmar que no se produjo daño.
- E: error que causó daño temporal al paciente requiriendo intervención.
- F: error que causó daño temporal al paciente requiriendo o prolongando la hospitalización.
- G: error que causó daño permanente al paciente.
- H: error que causó daño al paciente requiriendo intervención para mantener la vida del paciente.
- I: errores que contribuyen o causan muerte del paciente.

En la Figura 6 se expone el algoritmo de clasificación de los EM propuesto por NCC ME:

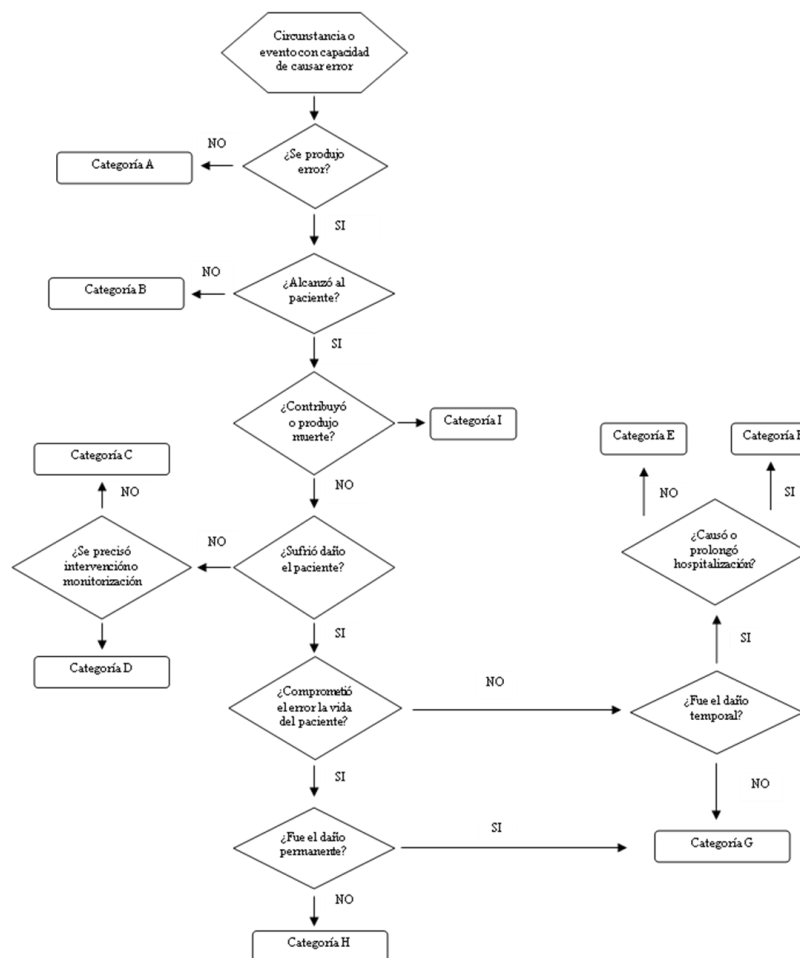


Figura 6. Algoritmo de clasificación de los errores de medicación según el NCC MERP<sup>71</sup>. Tomada de: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Error Reporting and Preventing. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/pdf/reportFinal2005-11-29.pdf>

A nivel nacional, el grupo Ruiz-Jarabo 2000 junto con la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), adaptó la clasificación de EM del NCC MERP y elaboró una clasificación de EM que pudiera ser utilizada para estandarizar la detección, análisis y registro de los errores, y que permitiera comparar o compartir la información procedente de distintos ámbitos y centros del sistema sanitario español. Posteriormente en el año 2008 se publicó una actualización de la clasificación inicial, con el objetivo de incorporar las modificaciones oportunas que permitieran mejorar su capacidad y operatividad para describir y analizar los EM<sup>75</sup>.

En esta clasificación ante un EM se debe de recoger la siguiente información:

- Identificación del caso/paciente: servicio, edad, sexo, estado de salud.
- Información sobre el error: fecha, día y hora, lugar donde se originó el error (hospital, consultas, domicilio, etc.), lugar donde se detectó el error.
- Persona que generó inicialmente el error (médico, enfermera, farmacéutico, paciente, etc.), persona que descubrió el error.
- Descripción detallada del error.
- Método de detección del error: notificación voluntaria, revisión de historia clínica, revisión de la medicación dispensada, etc.
- Consecuencias del error:
  - Categoría de gravedad del error: comprende las categorías propuestas por el NCC MERP descritas anteriormente.
  - Probabilidad de recurrencia del error y gravedad potencial de las consecuencias resultantes del error.
  - Nivel de riesgo para futuros pacientes.
  - Manifestaciones clínicas del error.
- Información de los medicamentos: número de medicamentos implicados, principio activo, nombre comercial, dosis, vía de administración, etc.
- Características del error:
  - Proceso de la cadena terapéutica donde ocurrió el error: selección, adquisición, prescripción, transcripción, validación, preparación, administración, etc.
  - Tipos de error: prescripción inapropiada, transcripción/administración/dispensación de un medicamento diferente al prescrito, omisión de dosis o medicamento, dosis incorrecta, frecuencia de administración errónea, forma farmacéutica errónea, error en el almacenamiento, error de preparación/manipulación/acondicionamiento, técnica/vía de administración incorrecta, duración del tratamiento incorrecta, etc.



- Causas del error: problemas en la comunicación/interpretación, confusión en el nombre y apellidos del paciente, confusión en los nombres de los medicamentos, problemas en el etiquetado/envasado o identificación del producto, problemas en los equipos y dispositivos de dispensación/preparación/administración, factores individuales (falta de formación, error en el cálculo de dosis) etc.
- Factores contribuyentes asociados a los sistemas de trabajo: incumplimiento de prácticas de seguridad, falta de estandarización de procedimientos o prácticas asistenciales, falta de guías clínicas actualizadas, falta u obsolescencia de fuentes de información de medicamentos, sistemas de comunicación/información deficientes (falta de prescripción electrónica, falta de historia clínica electrónica..), falta o fallos en el proceso de conciliación, medicamento no disponible, condiciones de almacenamiento inadecuadas, sistemas de preparación/dispensación deficientes, falta de información a los pacientes sobre medicamentos, personal insuficiente o con falta de formación, factores ambientales, etc.
- Medidas de mejora.

#### ***1.3.2.2. ERRORES DE MEDICACIÓN: PROBLEMA HISTÓRICO, PERO DE GRAN ACTUALIDAD.***

La magnitud de los EM y la preocupación por los riesgos de la asistencia sanitaria viene reflejada por los diferentes estudios publicados desde hace décadas. En 1991 se publicó el Harvard Medical Practice Study, llevado a cabo en una amplia muestra de pacientes (n = 30.195) ingresados durante 1984 en distintos hospitales del estado de Nueva York, en el que se analizó retrospectivamente la incidencia y los tipos de acontecimientos adversos causados por las intervenciones médicas. Este estudio encontró que un 3,7% de los pacientes hospitalizados habían sufrido efectos iatrogénicos derivados de las actuaciones médicas durante su estancia hospitalaria, de los cuales un 19,4% estaban causados por medicamentos. Un 45% de los casos detectados se consideraron prevenibles, es decir, causados por errores<sup>76</sup>.

En noviembre de 1999 el problema de la seguridad de la asistencia sanitaria trascendió a los medios de comunicación y a la opinión pública americana con la publicación del informe “To err is human” realizado por el Committee on Quality of Health Care in America del Institute of Medicine, lo que hizo que las autoridades sanitarias se implicaran en la búsqueda de medidas para reducir este problema. Este informe señala que los errores asistenciales ocasionan entre 44.000 y 98.000 muertes al año en EE.UU., una mortalidad mayor que la causada por los accidentes de tráfico, el cáncer de mama o el sida. El documento trata en extensión de los EM, por considerar que son los de mayor magnitud y los más conocidos, y destaca que ocasionan más de 7.000 muertes anuales, superando a las causadas por los accidentes de trabajo, y que son responsables de una de cada 854 muertes en pacientes hospitalizados y de una de cada 131 muertes en pacientes no hospitalizados<sup>77</sup>.

Otros estudios realizados a nivel internacional se exponen en la Tabla 25<sup>78, 79, 80, 81, 82</sup>

Estudios internacionales sobre efectos adversos	% efectos adversos	% mortalidad
Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 1991;324:370-6.	3,7	13,6
Gawabde AA, Thomas EJ, Zinder MJ et al. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and UTA in 1992. Surgery 1999; 126: 66-75.	2,9	6,6
Wilson RM, Runchiman WB, Gibberd RW, Harrisson BT, Newby L, Hamilton JD. The quality i Australian health care study. Med J Aust 1995; 163: 458-71.	16,6	4,9
Schiolier T, Lipezak H, Pederse BI, et al. Danish adverse events study. Incidence and adverse effects in hospitals. A retrospective study of medical records, Ugeskr laeger 2001; 163: 5370-8.	9	6,1
Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. BMJ 2001; 322: 517-9	10,8	8,2

Tabla 25. Principales estudios internacionales sobre efectos adversos<sup>83</sup>. Tomada de: Pardo Hernández A.: *La seguridad de la asistencia sanitaria (I). La Seguridad del paciente. En: Tratado de Medicina Legal y Ciencias Forenses. S Delgado Bueno (Dir). Tomo I Derecho Sanitario. Editorial Bosch. Barcelona. 2012; capítulo 14:345-360.*)

En España fue publicado en el año 2006 el estudio ENEAs (Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización). Se trata del quinto estudio de efectos adversos más potente, por número de sujetos estudiados (5.624 pacientes, 24 hospitales de toda España), realizado hasta la fecha en el mundo. Entre sus objetivos y resultados principales cabe destacar<sup>84</sup>:

- Determinación de la incidencia de EA y de pacientes con EA en los hospitales de España:

Se detectaron 1.063 pacientes con EAs durante la hospitalización, siendo la incidencia de pacientes con EAs relacionados con la asistencia sanitaria de 9,3%. La incidencia de pacientes con EAs relacionados directamente con la asistencia hospitalaria fue de 8,4%, similar a la encontrada en los estudios realizados en países americanos y europeos con similar metodología.

- Descripción de las causas inmediatas del EA:

El 37,4% de los EAs estaban relacionados con la medicación, las infecciones nosocomiales de cualquier tipo representaron el 25,3% del total de los EAs y un 25,0% estaban relacionados con problemas técnicos durante un procedimiento.

- Estudio del impacto de los EAs en términos de prolongación de la estancia hospitalaria:

El 31,4% de los EAs tuvieron como consecuencia un incremento de la estancia, y en un 24,4% el EA condicionó el ingreso (algunos pacientes que reingresaron por EA presentaron más de un

EA) y, por lo tanto, toda la hospitalización fue debida a éste. Esta carga suponía como mediana 4 días de hospitalización en los EAs que alargaron la estancia y de 7 días en los que causaron un reingreso<sup>85</sup>.

Posteriormente fue publicado el estudio EPIDEA (Estudio de la prevalencia de efectos adversos en la asistencia hospitalaria de la Comunidad Valenciana 2004-2008). De los resultados obtenidos en el estudio, la prevalencia de EAs relacionados con la asistencia hospitalaria se encontraba en torno a un 5%, siendo el EA más frecuente la infección nosocomial mientras que los EAs relacionados con la medicación oscilaban entre un 11-15% en cada uno de los años en los que se realizó el estudio. La mitad de los EAs eran evitables<sup>86</sup>.

Siguiendo con una perspectiva nacional, en la revisión realizada por P. Alonso et al. sobre estudios publicados en los noventa de ingresos hospitalarios motivados por incidentes por medicamentos, queda reflejado la gran dimensión del problema a pesar de la amplia dispersión en las tasas de incidencias de ingresos por medicación (oscilando entre 1,0% y 28,2%, con una mediana del 4,2%) entre los diferentes estudios. Este hecho se atribuyó a la influencia de otras variables como el tipo de incidente registrado, método de detección utilizado y emplazamiento del estudio. La cifra de incidentes potencialmente prevenibles (osciló entre un 32 y un 80%, una mediana del 58,9%) reveló que una importante proporción de los ingresos por medicamentos se podrían llegar a evitar si se desarrollan y adoptan estrategias efectivas dirigidas a su prevención<sup>87</sup>.

El estudio “Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados” extrapola los resultados obtenidos al número de altas en los hospitales españoles en el año 2002, y establece que aproximadamente 323.123 pacientes que ingresan cada año presentan sucesos adversos por medicamentos, de los que 64.624 serían potencialmente prevenibles (causados por EM) y, de éstos últimos, 11.955 serían graves o potencialmente mortales<sup>65, 88</sup>.

La problemática reflejada en todos estos estudios pone de manifiesto la necesidad de evitar los EM estableciendo estrategias y medidas que mejoren la seguridad del paciente y en las que intervengan todos los profesionales sanitarios. Con objeto de conocer la situación en los hospitales de nuestro país, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicó el estudio “Evaluación de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles 2007-2011” cuyo objetivo era conocer los cambios en la implantación de prácticas seguras de medicamentos. Con una participación de 165 hospitales, entre los resultados encontrados se observó un incremento en el grado de implantación de prácticas seguras de medicamentos produciéndose notables avances en aspectos que condicionan la seguridad de los sistemas de utilización de medicamentos (establecimiento de sistemas de notificación y aprendizaje de EM, iniciativas para la gestión de riesgos que promueven la

cultura de seguridad, etc.) , así como, una progresiva implantación de prácticas que contribuyen a minimizar los EM (prescripción electrónica, registro electrónico de administración, etc.). Estas estrategias de ayuda a la mejora de seguridad del paciente en el proceso de utilización de medicamentos también quedaron reflejadas en el estudio EMOPEM (Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación) llevado a cabo en 26 hospitales españoles entre los años 2007-2011<sup>89, 90</sup>.

Aunque la mayor parte de estos estudios se centran en el ámbito hospitalario, el estudio APEAS (Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria) fue el primer estudio epidemiológico que describió la situación a nivel de atención primaria. De sus resultados destacan: la prevalencia de EAs fue de un 11,18% (47,8% de los EA estaban relacionados con la medicación), el 54,7% de los EAs fueron considerados leves y un 7,3% graves, el 70,2% de los EAs se consideraron evitables<sup>70, 91</sup>.

### ***1.3.2.3. POSIBLES CAUSAS DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN***

Las causas de los EM son muy complejas y en la mayoría de los casos multifactoriales (fallos presentes en el sistema, relacionados con la organización, procedimientos de trabajo, medios técnicos, profesionales, etc.) y multidisciplinarios (afectar a varios procesos y a diferentes profesionales implicados en la cadena terapéutica).

Un tipo de EM puede atribuirse a varias causas diferentes, y, al contrario, una causa puede estar involucrada en varios tipos de EM diferentes<sup>92</sup>. La seguridad no reside en los individuos, sino que es una característica de un sistema en su conjunto.

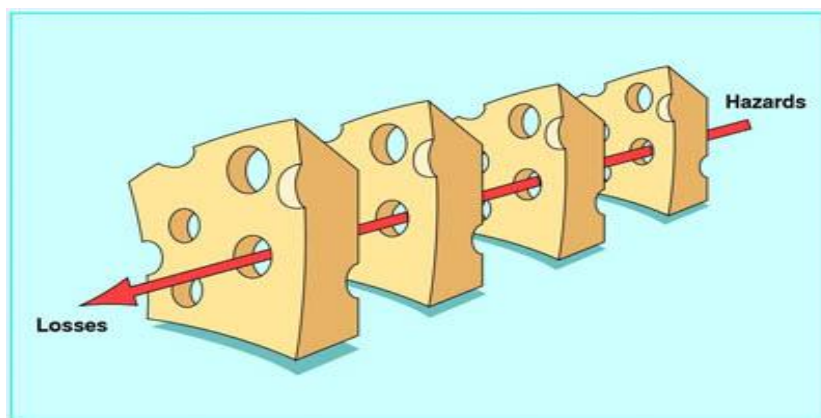
Las causas de los EM se pueden englobar en<sup>92</sup>:

- Falta de información sobre los pacientes.
- Falta de información sobre los medicamentos.
- Factores ambientales y sobrecarga de trabajo.
- Problemas de transcripción de las prescripciones médicas y otros problemas de comunicación.
- Problemas en el etiquetado, envasado y denominación de los medicamentos.
- Sistemas de almacenamiento, preparación y dispensación de medicamentos deficientes.
- Problemas con los sistemas de administración de los medicamentos.
- Falta de formación e implantación de medidas de seguridad en el uso de medicamentos.
- Falta de información a los pacientes sobre los medicamentos.

El aumento progresivo de la incidencia de los EM en los sistemas sanitarios de los países desarrollados se atribuye a varios factores, entre los que destacan fundamentalmente la falta de informatización del sistema sanitario, derivada de la escasa inversión en tecnologías de la

información en este sector, y la creciente complejidad de los procedimientos terapéuticos, “la complejidad es un enemigo de la seguridad”. También hay que citar la especialización y segmentación de la asistencia sanitaria, la elevada disponibilidad de medicamentos de difícil conocimiento y manejo, y el desconocimiento de las propiedades farmacológicas de los medicamentos, especialmente de las interacciones<sup>93</sup>.

Los errores deben analizarse desde la perspectiva de que se producen porque existen fallos en los componentes del sistema (system approach), y no por incompetencia o fallos de los individuos (person approach), como ha sido el enfoque tradicional hasta ahora<sup>94</sup>. Cuando se analizan los accidentes desde la perspectiva del análisis de sistemas se suele comprobar que incluso los más simples no se deben a un único fallo, sino que casi siempre son el resultado de la combinación de múltiples fallos o agujeros en las barreras del sistema, que cuando se alinean dan lugar al accidente. Estas barreras se pueden representar por lonchas de queso suizo y son escudos de protección (separan la exposición del desenlace, los riesgos de las pérdidas) que en ocasiones tienen fallos. Cuando varios agujeros se alinean (varios fallos de un mismo proceso cometidos por distintos profesionales sanitarios se juntan en un mismo paciente) se puede producir el error. (Figura 7). En consecuencia, castigar o eliminar al individuo «culpable» del error no va a modificar los defectos latentes del sistema y es probable que el mismo error vuelva a suceder otra vez<sup>95, 96</sup>.



*Figura 7. Modelo del queso suizo en la producción de accidentes<sup>96</sup>.*

Por ello, se suele decir que cuando se produce un accidente no se debe tratar de buscar quién intervino en el mismo, sino que lo que interesa es analizarlo para identificar cómo y por qué se ha producido<sup>97, 98, 99</sup>.

Para mejorar la seguridad de los sistemas es preciso aprender de los propios errores que se producen. Sólo así es posible identificar las causas que los originan y desarrollar estrategias para evitar que se repitan<sup>96</sup>. Es necesario promover una cultura profesional no punitiva que deseché la idea de culpabilidad y favorezca la comunicación y el análisis de los errores<sup>76</sup>.

La cultura general, el flujo de decisiones y los procedimientos de una organización desempeñan un papel decisivo en su seguridad. El estudio de las denominadas organizaciones de «alta fiabilidad», que son aquellas que trabajan en condiciones de alto riesgo y que sin embargo presentan una baja frecuencia de accidentes, ha permitido conocer que poseen unas características específicas que explican su escasa siniestralidad. Estas características son las que se tratan de introducir en sectores como el sanitario<sup>95</sup>. Así, estas organizaciones muestran una preocupación constante por la seguridad a la que consideran un valor corporativo. No confían en su éxito, sino que sistemáticamente revisan y controlan su organización y sus procedimientos de trabajo. No esperan a que ocurra un accidente, sino que se anticipan e investigan todas aquellas circunstancias y cambios que puedan comprometer su seguridad<sup>95, 100</sup>. Confían en la estandarización de los equipos y procedimientos para reducir la variabilidad. Educan a sus miembros en prácticas de seguridad, los forman en el trabajo en equipo y los entrenan para asumir menos y observar más<sup>95</sup>. Tienen estructuras de decisión flexibles basadas en la experiencia de los profesionales que trabajan en primera línea, sobre todo ante situaciones de crisis. Disponen de sistemas no punitivos de comunicación y de flujo de la información sobre los fallos e incidentes, y demuestran valorar positivamente esta información y utilizarla para hacer cambios constructivos<sup>101</sup>. En definitiva, es imprescindible reconocer que el error es propio de la naturaleza humana, por lo que es necesario crear sistemas sanitarios resistentes a los errores con objeto de poder mejorar la seguridad. Hay que evitar buscar culpables, analizando el error para saber cómo y porqué se ha producido y para tratar de evitar que se produzca en un futuro. Como se concluye en el estudio ENEAS, el impacto sanitario, social y económico de los EAs convierte la necesidad de su estudio en una prioridad de Salud Pública. Además, subraya que “entre todos hemos de cambiar la cultura de la culpa por la cultura del conocimiento”<sup>84</sup>.

#### ***1.3.2.4. IDENTIFICACIÓN Y TÉCNICAS DE PREVENCIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN.***

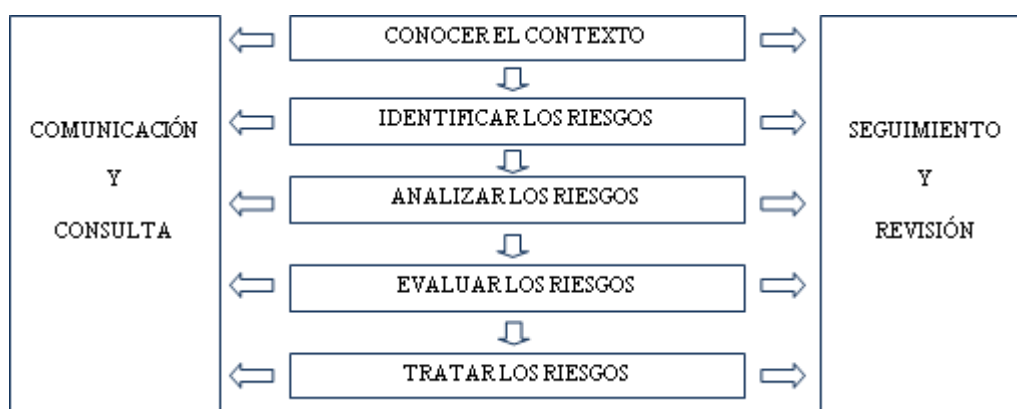
Las estrategias de prevención de EM se basan en la aplicación de una serie de principios<sup>92</sup>:

- Análisis de los EM como errores del sistema: analizar cómo y porqué se produjo el error en su conjunto, no buscar “el culpable”.
- Crear una cultura de seguridad no punitiva, positiva y proactiva: hacer de la seguridad una prioridad en cada decisión. El personal debe tener conciencia constante y activa de que algo puede ir mal, debe de reconocer sus errores, aprender de ellos y tomar medidas para que no sigan sucediendo. Dentro de los elementos claves de la cultura de seguridad se encuentran:
  - Confianza: crear una atmósfera de confianza donde el personal pueda proporcionar información sobre los sucesos y errores propios facilitando así el análisis de los mismos.

- Notificación: incentivar al personal a informar sobre posibles amenazas a la seguridad o errores propios.
  - Información: recopilar información sobre datos de sucesos adversos y combinarla con información de medidas proactivas (auditorías, encuestas de seguridad, etc.)
  - Flexibilidad: reconfigurar los procesos en función de las experiencias de seguridad, permitiendo reacciones más rápidas y suaves ante sucesos fuera de los valores normales.
- Crear una cultura de seguridad requiere un liderazgo fuerte y una cuidadosa planificación y monitorización, no sólo deben de cambiar los profesionales sanitarios, también los pacientes y los cuidadores.

- Crear programas de gestión de riesgos los cuales permitan alcanzar un triple objetivo: incrementar la seguridad de los pacientes y de los profesionales, mejorar la calidad de la asistencia y, por lo tanto, contribuir a reducir los costes asociados a los sucesos adversos<sup>92</sup>.

En la Figura 6 se muestra el modelo de gestión de riesgos establecido por el Australian-New Zealand Standard, propuesto para la gestión de riesgos clínicos por la Australian Patient Safety Foundation<sup>102</sup>, y adaptado a la prevención de los EM en los hospitales según Otero M.J y col.<sup>92</sup>



*Figura 8. Modelo propuesto para la gestión de riesgos clínicos por la Australian Patient Safety Foundation<sup>102</sup>. Tomada de: Runciman WB, Moller J. Iatrogenic injury in Australia. A report prepared by the Australian Patient Safety Foundation. Canberra: The Australian Patient Safety Foundation; 2001.*

En el contexto de la reducción de los EM en los hospitales es necesario establecer una sistemática continua de evaluación y mejora de los procesos que integran los sistemas de utilización de medicamentos, y en la detección y análisis de los EM que se producen. Esta evaluación debe ser realizada por un equipo multidisciplinar en cada hospital, y tendrá como objetivos principales<sup>92</sup>:

- Identificar los puntos de riesgo que es preciso mejorar.
- Establecer estrategias efectivas que permitan prevenir o reducir los errores.
- Comprobar el resultado de las estrategias de mejora que se incorporen.

En cuanto a la identificación de los EM, como punto que precede a la implantación de una estrategia, es importante destacar los métodos más utilizados a nivel hospitalario (algunos de los cuales también se utilizan para evaluar el resultado de las medidas de prevención)<sup>103, 104</sup>:

- Notificación voluntaria: comunicaciones efectuadas por los profesionales sanitarios de los EM que se producen en su práctica clínica habitual. Es uno de los métodos más recomendados y uno de los primeros en implantarse en los diferentes países. Una de las iniciativas de la Consejería de Sanidad en materia de seguridad de medicamentos en la Comunidad de Madrid fue la creación de unas estructuras que facilitarían el proceso de identificación de riesgos y su cuantificación: las oficinas de farmacia integrantes de la Red de Farmacias Centinela y las unidades funcionales para la gestión de riesgos de atención primaria y atención especializada.

Todos los EM detectados por los profesionales sanitarios del Servicio Madrileño de Salud, se notificarán a las unidades funcionales para la gestión de riesgos de cada institución o gerencia, que a su vez realizarán la notificación on-line en el portal de uso seguro de medicamentos y productos sanitarios.

Posteriormente la evaluación, gestión y difusión de los EM a nivel centralizado se realiza desde la Subdirección General de Compras de Farmacia y Productos Sanitarios de la Dirección General de Gestión Económica y de Compras de Productos Sanitarios y Farmacéuticos.

- Revisión de historias clínicas: revisión exhaustiva de la información contenida en la historia clínica de los pacientes (evolución clínica, órdenes de tratamiento, hoja de administración de enfermería, resultados de laboratorio, etc.) por personal entrenado (farmacéuticos, médicos, enfermeras). Se detectan más errores que la notificación voluntaria pero menos que la observación directa. Es más costoso en recursos que la notificación. El estudio ENEAS es de este tipo.
- Técnicas de observación: observación directa de la administración de medicamentos que realizan las enfermeras por personas independientes (observadores externos entrenados). Cada observación se registra y se compara con la prescripción, considerándose como error cualquier diferencia entre lo que el paciente recibe y la prescripción médica. Es el método más eficaz para detectar y cuantificar los errores de administración y también permite detectar errores de transcripción y dispensación. Permite evaluar el impacto de las medidas de mejora que se implementen en estos procesos.



- Registro de intervenciones farmacéuticas: recoger y analizar de una forma sistematizada las intervenciones farmacéuticas que se realizan que se corresponden con EM, bien cuando el farmacéutico se incorpora al equipo clínico o bien cuando valida las prescripciones. Este método permite recoger fundamentalmente EM que se producen en el proceso de prescripción.
- Monitorización automatizada de señales de alerta: incorporación en los sistemas informáticos del servicio de farmacia de aplicaciones específicas para detectar acontecimientos adversos por medicamentos, bien sea en el sistema de dispensación de medicamentos o en los programas de prescripción electrónica asistida. Estas aplicaciones buscan determinadas señales o marcadores que pueden hacer sospechar que haya ocurrido un EM. Las versiones más sencillas trabajan con datos de farmacia o de laboratorio por separado, pero la capacidad de detección aumenta si se unen ambas bases de datos. Las aplicaciones más avanzadas incluyen también la búsqueda de combinaciones de textos de posibles síntomas alertantes de toxicidad y fármacos o grupos farmacológicos frecuentemente implicados en su aparición. La ventaja de la incorporación de estas herramientas radica no sólo en la detección de acontecimientos adversos sino en la prevención de los mismos.

Una vez identificado el error es necesario la puesta en marcha de estrategias para su prevención, a nivel internacional la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente creada por la OMS establece como campo de acción prioritario el desarrollo de “Soluciones para la seguridad del paciente”, entendiendo este concepto como “todo diseño o intervención de sistema que haya demostrado la capacidad de prevenir o mitigar el daño al paciente, proveniente de los procesos de atención sanitaria”. Estas soluciones pretendían promover un entorno y sistemas de apoyo que minimizaran el riesgo de daño pese a la complejidad y a la carencia de estandarización de la atención sanitaria moderna. La OMS creó un Comité Directivo internacional que supervisa la selección de temas y el desarrollo de una serie definida de soluciones. Las soluciones candidatas se priorizan según el impacto potencial, la solidez de la evidencia y la viabilidad de su adopción o adaptación en todos los países, posteriormente las de más alta prioridad son revisadas por grupos consultivos regionales, en distintas zonas del mundo, y finalmente el Comité Directivo Internacional se encargará de aprobar las soluciones, que serán transmitidas a la OMS para su publicación y difusión.

Las soluciones ofrecen oportunidades de reflexión y métodos para manejar la seguridad del paciente en varios niveles, incluidos, entre otros, el gobierno y la industria, los sistemas y establecimientos de atención sanitaria, y a nivel individual tanto del profesional como del paciente<sup>105</sup>.

En EEUU diversas organizaciones con experiencia en la mejora de la seguridad de los medicamentos han propuesto una serie de recomendaciones para la prevención de EM en las instituciones sanitarias. Estas medidas se recogen en la Tabla 26<sup>106</sup>:

RECOMENDACIÓN	RECOMENDADO POR
Adoptar una cultura de seguridad enfocada a la mejora de sistemas que incluya la implantación de un programa voluntario de notificación de errores.	AHA, AHRQ, ASHP, GAO, IHL, IOM, ISMP, JCAHO, MHA.
Estandarizar la prescripción médica.	AHA, IHL, IOM, ISMP, JCAHO.
Estandarizar otros procedimientos: horarios de administración, límites de dosis, envasado y etiquetado, almacenamiento.	AHA, GAO, IHL, IOM, ISMP, JCAHO.
Estandarizar los equipos de infusión.	AHA, IHL, IOM, ISMP.
Suministrar los medicamentos intravenosos de alto riesgo preparados desde el servicio de farmacia.	AHA, IOM, ISMP, JCAHO, MHA.
Desarrollar protocolos de uso y procedimientos especiales para manejar los medicamentos de alto riesgo.	AHA, AHRQ, GAO, IHL, IOM, ISMP, JCAHO, MHA.
Asegurar la disponibilidad continuada de asistencia farmacéutica.	AHA, ASHP, IHL, IOM, ISMP, JCAHO, MHA.
Incorporar un farmacéutico clínico en el equipo asistencial.	AHA, AHRQ, ASHP, IHL, IOM, ISMP, GAO.
Hacer accesible la información más relevante sobre el paciente en todas las unidades asistenciales.	IHL, IOM, ISMP, JCAHO.
Asegurar la disponibilidad de información actualizada sobre medicamentos.	AHA, ASHP, GAO, IHL, ISMP, JCAHO, MHA.
Educación a los pacientes sobre su tratamiento.	AHA, ASHP, IHL, IOM, ISMP, JCAHO, MHA.
Establecer sistemas de distribución de medicamentos en dosis unitarias.	AHA, AHRQ, ASHP, GAO, IHL, IOM, ISMP, JCAHO, MHA.
Establecer la prescripción electrónica y a ser posible la prescripción asistida.	AHA, AHRQ, ASHP, GAO, IHL, IOM, ISMP, MHA.
Implementar nuevas tecnologías que permitan mejorar los procesos de dispensación y administración.	AHA, AHRQ, ASHP, GAO, IOM, ISMP, MHA.

AHA: American Hospital Association; ASHP: American Society of Health-System Pharmacists; AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality; GAO: General Accounting Office, Health, Education and Human Services Division; IHI: Institute for Healthcare Improvement; IOM: Institute of Medicine, Committee on Quality Health Care in America; ISMP: Institute for Safe Medication Practices; JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations; MHA: Massachusetts Hospital Association.

Tabla 26. Recomendaciones generales para reducir los errores de medicación<sup>106</sup>. Tomada de: Otero MJ, Martín R, Robles D, Codina C. Errores de medicación. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé, Gamundi Planas MC et al, editores. *Farmacia Hospitalaria*. 3ª ed. Madrid: SCM, SL (Doyma); 2002.p. 713-47.

Cada institución, en función de los fallos que detecte en su sistema de utilización de medicamentos, debe introducir y adaptar a sus características las prácticas necesarias para corregir aspectos relacionados con los procesos de prescripción, dispensación, administración, etc. Asimismo, se considera esencial el desarrollo de un plan de acción y la posterior evaluación de los resultados<sup>92</sup>.

Un ejemplo de estrategias para prevenir EM se expone en el trabajo de P. Alonso et al. en el que se realiza una revisión de estudios publicados en los noventa sobre ingresos hospitalarios motivados por incidentes causados por medicamentos. En el estudio la cifra de incidentes potencialmente prevenibles (osciló entre un 32 y un 80%, mediana del 58,9%) reveló que una importante proporción de los ingresos por medicamentos se podrían llegar a evitar si se desarrollan y adoptan estrategias efectivas dirigidas a su prevención. Por lo tanto, y en función de los tipos de errores o problemas de medicación asociados a los incidentes prevenibles más frecuentes encontrados en los estudios revisados, los autores destacan las estrategias a llevar a cabo para prevenirlos<sup>107</sup>:

<b>Tipos de error o problema de medicación asociado a los incidentes prevenibles</b>	<b>Estrategias de prevención de errores</b>
Incumplimiento	Educación dirigida a los pacientes para mejorar el cumplimiento y a los médicos para que se conciencien de la trascendencia de este problema.
Dosificación incorrecta (dosis más elevadas que las necesarias por las características de los pacientes)	Programas de formación en materia de medicamentos a los prescriptores.
Seguimiento insuficiente de los tratamientos	Mejorar la coordinación entre atención primaria y especializada, actuaciones educativas dirigidas a pacientes y a los profesionales que trabajan en la atención primaria de salud.

*Tabla 27. Tipos de errores más frecuentes asociados a incidentes prevenibles y estrategias para prevenirlos<sup>107</sup>.*

Finalmente, los errores recogidos deben ser analizados, clasificados y registrados con objeto de poder identificar las tendencias, conocer los errores y las deficiencias más frecuentes, y así plantear programas de mejora. Este análisis de los EM debe incluir fundamentalmente los siguientes aspectos:

- Gravedad de sus posibles consecuencias para el paciente.
- Medicamentos implicados.
- Proceso de la cadena terapéutica donde se han originado.
- Tipos de errores que han sucedido.
- Causas y factores que han contribuido a su aparición.
- Información sobre el paciente y circunstancias del error.

### **1.3.2.5. IMPACTO ECONÓMICO DE LOS ERRORES DE MEDICACIÓN.**

Los problemas relacionados con la farmacoterapia producen un elevado coste de recursos sanitarios y sociales, redundando en un aumento de la estancia hospitalaria, así como de los costes asociados<sup>108, 109</sup>.

Aunque no son muchos los estudios que reflejan el impacto económico relacionado con los EM, cabe destacar los datos recogidos en el informe “to error is human” donde se exponen los resultados obtenidos del análisis de los acontecimientos adversos por medicamentos producidos en dos prestigiosos hospitales universitarios de E.E.U.U., en los que un 2% de los ingresos hospitalarios experimentaban un acontecimiento adverso por medicamento prevenible, lo cual incrementaba el coste medio del ingreso en 4.700 dólares (2.8 millones de dólares anuales para un hospital de 700 camas). En una extrapolación a la totalidad de E.E.U.U se traducía en un coste anual de 2 billones de dólares sólo en acontecimientos adversos por medicación prevenibles. Otros estudios, como el realizado por Schneider et al., corroboraban estos resultados<sup>77, 110, 111</sup>.

Los resultados de los estudios realizados en España tienen una repercusión similar a la de E.E.U.U. y otros países europeos, como queda reflejado en los trabajos de Climente y col. y P. Alonso et al. El primero de ellos estimó el impacto económico asociado a los PRM de los pacientes, que requieren ingreso hospitalario, en 360.000 euros al año para un hospital de 500 camas<sup>112</sup>.

En la evaluación de la repercusión económica de los ingresos por medicamentos obtenida en la revisión de estudios llevados a cabo en la década de los noventa realizada por P. Alonso et al. se observó un coste medio de los incidentes que oscilaba entre 466.024 y 528.020 de las antiguas pesetas (resultados de tres estudios realizados en Francia, se determinaron únicamente los costes directos). En un estudio realizado en España el coste medio de los incidentes prevenibles fue de 623.927 pesetas, siendo superior al generado por los incidentes inevitables (533.382 ptas). Esta diferencia se explica por la mayor gravedad de los primeros, que condiciona una estancia hospitalaria más prolongada<sup>107</sup>.

Al igual que en el medio hospitalario los costes generados por los EM son patentes en atención primaria. Johnson y Bootman, mediante un modelo de coste de enfermedad, estimaron que, en el ámbito ambulatorio en EE.UU., el coste de la morbilidad y la mortalidad causadas por los medicamentos suponía 76,6 billones de dólares en 1994, coste que resultaba similar al de los medicamentos adquiridos por receta médica (73 billones de dólares). Es lo que se ha denominado “dólar por dólar”: por cada dólar gastado en medicamentos se gasta otro dólar para tratar las nuevas complicaciones derivadas de su utilización<sup>113</sup>.

Si se traslada la preocupación por el incremento del coste generado por EM al campo de la AF existen estudios, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, en los que se demuestra el

impacto de la intervención farmacéutica en el coste sanitario a la hora de detectar y resolver PRMs:

En EEUU, el 11% de los servicios de farmacia están integrados en los servicios de urgencias a través de la figura de un farmacéutico. Esta representación evitó un ratio de 7,8 errores/100 pacientes en el servicio de urgencias y ahorros de más de un millón de dólares en centros estadounidenses<sup>114</sup>.

En España, Ucha Samartín y col. estimaron un ahorro de un 20% en el coste medio por paciente que acude al servicio de urgencias con la incorporación del farmacéutico a dicho servicio<sup>115</sup>.

Parody Rúa y col. analizaron la efectividad y la estimación de costes de un programa de intervención farmacéutica sobre PRMs detectados en pacientes polimedicados en un centro de atención primaria. Se detectaron 160 PRMs, se intervino en el 100% de los PRM detectados y se resolvió el 32,3%. La estimación del ahorro del programa fue de 2.588 € (se incluyen sólo costes directos), y el coste directo ahorrado por PRM evitado fue de 53,92 €. Los autores destacaron la efectividad de las intervenciones realizadas, así como la obtención de unos costes directos ahorrados por PRM resuelto que superaban el coste de la inversión del programa<sup>116</sup>.

#### ***1.3.2.6. SITUACIÓN DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN ESPAÑA EN RELACIÓN A LOS ERRORES DE MEDICACIÓN***

Uno de los proyectos más importantes presentado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en el año 2008, es el proyecto 2020 “Hacia el futuro, con seguridad”. Consiste en una serie de objetivos para lograr el uso seguro y adecuado del medicamento en los hospitales españoles a través de la implantación de medidas concretas hasta el año 2020. Todas estas acciones tienen como fin continuar avanzando en la mejora de la práctica farmacéutica hospitalaria y de los sistemas de salud<sup>117</sup>.

El proyecto, pretende mejorar el servicio de farmacia de los hospitales en cinco campos: el desarrollo organizativo, la evidencia científica en la práctica clínica, la AF, las prácticas de seguridad y la formación e investigación.

Entre los objetivos concretos del proyecto 2020 cabe citar la especial importancia otorgada a la implantación de las nuevas tecnologías y los avances en logística, y como su aplicación permiten un ahorro de tiempo al farmacéutico muy valioso, que debe ser destinado a incrementar su participación en la optimización de la farmacoterapia individualizada.

La implantación de nuevas tecnologías tiene un papel clave en el proceso siendo el objetivo básico de reducir a cero los posibles EM.

El proyecto 2020 plantea una serie de objetivos (no excesivamente ambiciosos) para el año 2020, esto da una idea que 15 años antes, esas medidas encaminadas a reducir los EM a cero, no

se encontraban apenas implantadas, y que los EM formaban parte, y aún lo siguen haciendo, del día a día en los hospitales. Las líneas estratégicas son<sup>117</sup>:

- Incorporar nuevas tecnologías que permitan mejorar la organización y calidad del servicio de farmacia, así como la seguridad y cuidado integral en el proceso farmacoterapéutico del paciente:
  - El 80% de los servicios de farmacia dispondrán de:
  - Sistemas informáticos de gestión de procesos integrados.
  - Sistemas de prescripción electrónica asistida, conectados y/o integrados en la historia clínica, que incluyan bases de datos de información de medicamentos para la toma de decisiones clínicas.
  - Sistemas automatizados de almacenamiento y dispensación de medicamentos en el servicio de farmacia.
  - Sistemas que faciliten el control, la trazabilidad y la seguridad en el proceso de preparación y/o manipulación de medicamentos de riesgo y/o preparación compleja.
  - Un sistema, integrado en la historia clínica, para el registro de la administración de medicamentos, que incluya bases de datos de apoyo a la administración.
  - En las unidades donde se administran medicamentos de alto riesgo se dispondrá de al menos un sistema de verificación por código de barras, radiofrecuencia o similar, que en el momento de la administración compruebe paciente/ medicamento y garantice en todo momento la correcta administración.
  - El 50% de los servicios de farmacia dispondrán de un sistema de gestión de la calidad, certificado por una compañía externa debidamente acreditada.
- Incrementar el grado en el que los farmacéuticos de hospital aplican los principios de la medicina basada en la evidencia a la mejora de la farmacoterapia individualizada:
  - En el 100% de los hospitales el servicio de farmacia:
  - Participará en los procesos de evaluación y selección de medicamentos basados en la evidencia científica.
  - Participará en el desarrollo e implementación de todos los protocolos terapéuticos y/o vías clínicas basados en la evidencia científica, que incluyan medicamentos, en colaboración con los servicios clínicos implicados.
  - En el 90% de los hospitales, el servicio de farmacia participará activamente en programas orientados a que los pacientes reciban una farmacoterapia basada en la evidencia, establecidos de acuerdo a directivas, normativas o recomendaciones públicas nacionales o autonómicas.

- Liderar, desarrollar e implantar las actuaciones dirigidas a mejorar la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en el hospital:

- En el 100% de los hospitales, el servicio de farmacia:

- Participará en el desarrollo y mantenimiento de un programa de gestión de riesgos aplicado a la prevención de EM.
- Participará en el establecimiento de procedimientos normalizados para el manejo seguro de los medicamentos de alto riesgo.
- Participará activamente en el establecimiento de procedimientos normalizados que contemplen la seguridad de la preparación y administración de los medicamentos inyectable.
- Dispensará los medicamentos, incluidos los medicamentos inyectables, en dosis unitarias y siempre que sea posible en una forma lista para su administración.

- En el 80% de los hospitales, el servicio de farmacia:

- Habrá implantado un sistema informatizado, basado en la utilización de señales acertantes, para detectar y prevenir los acontecimientos adversos por medicamentos.
- Participará activamente en el desarrollo e implantación de un procedimiento normalizado de conciliación de la medicación habitual del paciente en el momento del ingreso como al alta.

- Incrementar la participación del farmacéutico en la optimización de la farmacoterapia individualizada:

- En el 80% de los hospitales:

- El farmacéutico trabajará con regularidad directamente en las unidades de hospitalización, participando en los procesos de decisión de la prescripción en al menos el 25% de los pacientes hospitalizados.
- El farmacéutico participará en la evaluación de la prescripción en las consultas externas, en términos de eficiencia y seguridad, y proporcionará AF en al menos una tipología de pacientes.
- El servicio de farmacia realizará informes de monitorización terapéutica (farmacocinética y farmacogenética) en aquellos pacientes o medicamentos que lo precisen.

- En el 100% de los hospitales:
  - Los farmacéuticos validarán las prescripciones de medicamentos antes de que se administre la primera dosis, considerando los datos clínicos de los pacientes y los criterios de medicina basados en la evidencia.
  - El farmacéutico proporcionará AF continuada a los pacientes externos a los que se dispensa medicación en los servicios de farmacia.
- En el 95% de los hospitales, el servicio de farmacia tendrá implantado un programa de información de medicamentos al alta hospitalaria.
  - Diseñar programas de desarrollo profesional individualizado para los farmacéuticos y técnicos del servicio de farmacia y aumentar la capacitación de los tutores docentes:
- En el 95% de los hospitales el servicio de farmacia:
  - Implementará un programa de desarrollo profesional individualizado para todos los farmacéuticos del servicio.
  - Implementará un programa de desarrollo profesional individualizado para todo el personal técnico y de enfermería del servicio.
- En el 80% de los hospitales, el servicio de farmacia:
  - Contará con al menos un farmacéutico con acreditación BPS (Board of Pharmaceutical Specialties) o similar.
  - Establecerá un plan de formación específico en farmacoterapia dirigido a todos los farmacéuticos del servicio.
  - Aumentar las aportaciones científicas de los farmacéuticos de hospital:
- En el 40% de los hospitales:
  - Al menos un farmacéutico de hospital ha sido investigador principal de algún proyecto de investigación competitiva financiado con fondos públicos (últimos tres años).
  - Al menos un farmacéutico de hospital ha sido autor de algún trabajo publicado en una revista incluida en el SCI (Science Citation Index).

La implantación de estas líneas estratégicas implicaría también una mayor eficiencia desde el punto de vista económico en los servicios de farmacia hospitalaria.



## **1.4. INTEROPERABILIDAD.**

### **1.4.1. DEFINICIÓN.**

La aplicación de las nuevas tecnologías en el ámbito hospitalario se ha convertido tanto en una realidad como en una necesidad. Hasta ahora su desarrollo se ha producido de manera desordenada y no coordinada, pese a disponer de avanzados sistemas informáticos no se les puede explotar de manera eficaz debido a la independencia con la que trabajan (existe una incapacidad para sumar los beneficios que generan por separado). Es prioritario trabajar de una manera coordinada basada en la comunicación de los diferentes sistemas con objeto de obtener beneficios adicionales.

Interoperabilidad es una traducción de la palabra inglesa interoperability, cuyo significado es: “the ability to exchange and use information”<sup>118,119</sup>.

El concepto “Interoperable” se puede definir a partir de sus raíces etimológicas como:

- Inter – “junto; entre o entre sí mismos; uno con otro”.
- Operable - “capaz de ser logrado; capaz realmente de ser utilizado”.

Aunque la interoperabilidad nace a partir de la evolución de las tecnologías de información y comunicación y del auge de los sistemas de información, en el que se busca diferenciar e ir mucho más allá del concepto manejado por la base de datos. Este concepto se ha incorporado en muchas perspectivas, según Paul Miller la interoperabilidad se puede manejar en los siguientes entornos: técnico, semántico, político, humano, legal, ínter-comunitario e internacional<sup>120</sup>.

Puede tener significados diferentes dependiendo del contexto, varias fuentes del mundo corroboran esta definición<sup>121</sup>:

- Diccionario de las telecomunicaciones de Newton: “la capacidad de gestionar el software y el intercambio de información en una red heterogénea” Ej: una red extensa constituida por varias redes locales diferentes.
- Acta de e-Government de E.E.U.U. del año 2002: “la capacidad con la que se comunican e intercambian datos diferentes sistemas operativos y de software, aplicaciones, y servicios de una manera exacta, eficaz y consistente”.
- Acta de Derechos de Autor de Milenio Digital de E.E.U.U. del año 1998: “la capacidad con la que programas de ordenador intercambian información, así como la de utilizar mutuamente esa información que ha sido intercambiada entre ellos”
- Libro blanco sobre interoperabilidad creado por EICTA (European information technologies trade association) en 2004: “la capacidad de dos o más redes, sistemas, dispositivos, aplicaciones o componentes para intercambiar información entre ellos y usar la información intercambiada”

- Marco europeo de interoperabilidad (iniciativa creada para facilitar la interoperabilidad de servicios y sistemas a nivel pan-europeo): "la capacidad de los sistemas de tecnologías de la información y comunicaciones y de los procesos de negocio que soportan, para intercambiar datos y permitir la compartición de información y conocimientos"

A nivel nacional es a través del Esquema Nacional de Interoperabilidad donde se impone la interoperabilidad actualmente como uno de los elementos clave para la administración electrónica<sup>122</sup>.

### ***“LA INTEROPERABILIDAD TRATA DE ASEGURAR QUE LOS SISTEMAS TRABAJEN JUNTOS”***

#### ***1.4.2. PRINCIPIOS Y REQUISITOS DE INTEROPERABILIDAD.***

Existen tres principios para que un sistema se considere semánticamente interoperable<sup>123</sup>:

- Consistencia. El sistema receptor debe reconocer e identificar lo que le ha sido enviado en su totalidad, lo cual es un requisito principal para la comunicación automática máquina a máquina.
- Inteligibilidad. Es el requisito principal para la comunicación humana. Las personas pueden tolerar un cierto nivel de ambigüedad, pero siempre que el contexto esté claro. En el caso de los sistemas, esta ambigüedad debe desaparecer.
- Reproducibilidad. Cuando la información es recogida, codificada o transmitida debe existir la seguridad de que el proceso automatizado puede ser repetido o reproducido en cualquier otro momento.

En el ámbito de la salud, los profesionales sanitarios necesitan acceder a la información clínica de los pacientes de una manera lo mas completa y detallada posible. Esta información clínica debe de estar disponible para su uso en tiempo real. Un ejemplo son los sistemas de historia clínica electrónica, que para cumplir con los requisitos de interoperabilidad deben:

- Proporcionar un entorno seguro y confiable para la comunicación y agregación de información clínica entre sistemas heterogéneos.
- Utilizar de manera consistente las diferentes terminologías clínicas existentes, así como los recursos de conocimiento que puedan estar disponibles (conceptos clínicos detallados).
- Disponer de una integración completa de las guías clínicas electrónicas y alertas.

- Enlazar la información de la historia clínica electrónica con información explicativa o con materiales educativos que ayuden al acercamiento y comprensión del paciente y sus familiares con los profesionales sanitarios.
- Asegurar la calidad, consistencia y reproducibilidad de los datos que permitan su utilización de manera rigurosa y confiable para usos secundarios: salud pública, investigación, gestión del sistema sanitario, etc., siempre bajo la premisa del respeto a la seguridad y privacidad de los datos.

### ***1.4.3. VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA INTEROPERABILIDAD.***

#### ***1.4.3.1 VENTAJAS.***

Muchos de los sistemas o aplicaciones de hoy en día presentan la problemática de que funcionan de manera aislada y no conectan unos con otros. Es lo que se podría equiparar con la versión electrónica de los antiguos archivadores, no hay ningún modo de intercambiar fácilmente datos entre sistemas o implementar inteligencia de más alto nivel que pueda dar sentido al complejo de datos existente. No hay un modo fácil de actualizar y mejorar estos sistemas para incluir nuevas funcionalidades<sup>121</sup>.

La interoperabilidad puede contribuir a la solución de estos problemas proporcionando la capacidad de intercambiar la información entre sistemas de manera eficaz, haciendo un mejor uso de la información creando un mundo en el que el resultado es mayor que la suma de las partes. Los programas de interoperabilidad que alcanzan el éxito reúnen las siguientes características<sup>121</sup>:

- Dan soporte a importantes soluciones sociales y políticas: accesibilidad, identificación del usuario, la privacidad y la seguridad.
- Promueven la capacidad de elección, la competencia y la innovación.
- Reducen gastos y el bloqueo asociado a un único proveedor: a medio y largo plazo, esta inversión repercutirá en ahorros de costes y mayor facilidad en futuras actualizaciones y transiciones entre nuevas versiones de los sistemas de información.
- Promueven el acceso abierto a la información.
- Incrementan la eficacia, flexibilidad y el valor de las inversiones existentes en sistemas.
- Aumentan la transparencia hacia los usuarios y les proporcionan la información de valor añadido, obtenida al reunir datos de diferentes almacenes de información.

### **1.4.3.2 DESVENTAJAS.**

Para lograr la meta de la interoperabilidad en los sistemas de información nos encontramos con dos impedimentos<sup>119</sup>:

- Aspectos Técnicos: en la perspectiva técnica es claramente posible diseñar e implementar un sistema de información o rediseñar un sistema existente, dejándolo totalmente interoperable utilizando modelos y arquitecturas abiertas, sin embargo, los costes asociados son bastante altos y pocas empresas ven realmente la necesidad de realizar este proceso. Multitud de nuevos requisitos y recursos serán ahora necesarios y la inversión para ponerlos en marcha será considerable.
- Aspectos Sociales: La inercia social respecto al cambio y al modo del trabajo de los sistemas de formación existentes respecto o nuevo modo de trabajo es enorme, lo cual retrasaría cualquier implementación de un sistema información interoperable y homogéneo.

### **1.4.4. METODOLOGÍA PARA LA IMPLANTACIÓN DE SISTEMAS INTEROPERABLES.**

Para llevar a cabo nuestro objetivo, que los diferentes sistemas de información sean capaces de comunicarse y comprenderse entre ellos de manera automática, es decir implantar la interoperabilidad, es necesario adoptar una metodología básica que no sólo abarque conceptos informáticos sino también otros aspectos como<sup>124</sup>:

- Metodologías de trabajo: La metodología de trabajo de los profesionales de la salud debe ser revisada y modificada si es necesario. No se trata de las técnicas sanitarias propiamente dichas, sino de su interacción con los sistemas de información. Ej: la historia clínica electrónica, se debe olvidar el concepto de informatización de la historia clínica tradicional evitando la introducción de textos libres ofreciendo alternativas guiadas para la introducción de datos, con sistemas de ayudas a la toma de decisiones, acceso a los resultados de pruebas clínicas, etc.
- Implementación: paso rápido pero muy costoso. Las inversiones necesarias no serán reducidas, nuevos requisitos y recursos necesarios (servicios terminológicos, servicios de comunicaciones, sistemas inteligentes de análisis de datos, etc). A medio y largo plazo, esta inversión repercutirá en ahorros de costes y mayor facilidad en futuras actualizaciones y transiciones entre nuevas versiones de los sistemas de información. Lo que se está cambiando no es sólo una tecnología sino una forma de hacer las cosas y de implementar los sistemas lo que requerirá un gran esfuerzo de adaptación tanto tecnológica como metodológica de los propios profesionales sanitarios.
- Realimentación: requisito básico para la consecución del éxito de los sistemas interoperables. Se trata de ofrecer una realimentación constante de los beneficios obtenidos con

este proceso. La visibilidad de los beneficios obtenidos debe priorizarse y no quedar relegada a aspectos técnicos poco comprensibles.

#### ***1.4.5. INTEROPERABILIDAD APLICADA A LA ATENCIÓN SANITARIA: NUEVAS TECNOLOGÍAS Y SEGURIDAD DEL PACIENTE.***

La complejidad, cada vez mayor, del denominado “sistema de utilización de medicamentos” hace que el riesgo de que se produzcan EM se incremente. A esto hay que añadir otros factores que pueden potenciar la aparición de EM: escaso nivel de informatización de la asistencia sanitaria, su gran segmentación y la disponibilidad de un gran número de medicamentos de difícil conocimiento y manejo<sup>125</sup>

En los últimos 20 años, se ha producido un importante avance en el desarrollo de tecnologías aplicadas al ámbito sanitario. A partir de la llegada de las nuevas Tecnologías de la Información y de la Comunicación (TIC), del desarrollo de la automatización y robótica, así como de las novedades terapéuticas, la farmacia hospitalaria está inmersa en un proceso de transformación. La automatización de los procesos logísticos en la farmacia hospitalaria repercute en una mejora en los resultados en salud y económicos, mejorando la eficiencia del proceso farmacoterapéutico. De cara al paciente, las ventajas de aplicar la tecnología al entorno son numerosas, sobre todo al traer consigo un aumento en la seguridad. La implantación de TIC ha permitido desarrollar sistemas de información, integrados y compartidos, mediante los cuales podemos tener datos sobre procesos y resultados, y reducir considerablemente los errores médicos<sup>126, 127</sup>.

Dentro de las nuevas tecnologías, disponibles en el ámbito de la salud, aplicadas al entorno del medicamento nos encontramos<sup>125, 127</sup>:

- Historia clínica electrónica, que incluye:
  - Prescripción electrónica asistida.
  - Sistema para el registro electrónico de administración.
- Bases de datos de soporte para la toma de decisiones clínicas, evaluar y monitorizar tratamientos.
- Sistema de elaboración de medicamentos que faciliten el control, trazabilidad y seguridad en la preparación de medicamentos (formulación magistral, quimioterapia, nutrición parenteral).
- Sistemas automatizados de dispensación de medicamentos.
- Sistemas de identificación de productos para lograr la trazabilidad y la seguridad en determinados pasos del proceso de utilización del medicamento.

El farmacéutico desarrolla un papel muy importante a la hora de implantar las nuevas tecnologías a nivel hospitalario. Entre sus funciones cabe destacar<sup>128</sup>:

- Selección y evaluación de nuevas tecnologías: proceso de análisis e investigación, dirigido a estimar el valor y contribución relativos de cada tecnología sanitaria en la mejora de la salud individual y colectiva. Esto incluye: participación y coordinación de proyectos de implantación de nuevas tecnologías, planificación de las necesidades (recursos humanos , infraestructuras) para el establecimiento de nuevas tecnologías favoreciendo la coordinación con otros departamentos implicados, evaluación de las nuevas tecnologías de la salud y su aplicabilidad en el circuito de utilización del medicamento e interlocución con proveedores, usuarios intermedios y finales, servicio de informática u otros relacionados con el desarrollo de nuevas tecnologías.
- Implantación de la utilización de nuevas tecnologías: El farmacéutico deberá: participar en Comités de desarrollo de estándares, protocolos y procedimientos en el uso de tecnologías aplicadas al medicamento, en relación a terminología, criterios de uso, seguridad y otros aspectos relacionados, colaborar en la definición de las nuevas competencias de los profesionales sanitarios en el uso de la tecnologías así como en la elaboración de protocolos normalizados de trabajo de los procesos implicados, participar en el desarrollo de los sistemas de soporte a la decisión clínica, colaborar activamente en el desarrollo y mantenimiento de las bases de datos de apoyo (medicamentos, protocolos, vías clínicas), asegurar que los sistemas de soporte son interoperativos y la transmisión de la información clínica se realiza con seguridad y confidencialidad, agregar, analizar e interpretar datos de los sistemas de información clínica para mejorar el resultado en el paciente e Identificar los problemas (del sistema o aplicación), sugerir soluciones y participar en su resolución.
- Evaluación de resultados de la utilización de nuevas tecnologías: valorar la eficiencia y seguridad de las nuevas tecnologías en el proceso del uso de los medicamentos. Valorar los puntos vulnerables del sistema que puedan conducir a un EM, e implementar estrategias preventivas. Seguimiento de indicadores de calidad y eficiencia en el uso de las nuevas tecnologías. Implementación de medidas de mejora continua.
- Docencia, formación e investigación: participar en la formación continuada, del personal del servicio de farmacia y otros servicios del hospital, en nuevas tecnologías. Promover y participar en proyectos de investigación e innovación sobre nuevas tecnologías.

Como se expone en la tabla 28 el farmacéutico coordinador de nuevas tecnologías debe de reunir las siguientes habilidades y conocimientos:

HABILIDADES	CONOCIMIENTOS
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Planificación, organización y coordinación.</li> <li>2. Orientación a resultados y a calidad.</li> <li>3. Capacidad de análisis crítico de los procesos, a fin de conocer si una tecnología puede ser aplicada.</li> <li>4. Capacidad de manejar datos y realizar análisis estadísticos de los mismos.</li> <li>5. Capacidad de comunicación e integración.</li> <li>6. Capacidad de trabajo en equipo.</li> <li>7. Resolución de conflictos.</li> <li>8. Capacidad para la docencia e investigación.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conocimiento global de todos los procesos internos del servicio de farmacia y aquellos del hospital que afecten a la farmacoterapia.</li> <li>2. Conocimientos avanzados de los sistemas de información y programas informáticos.</li> <li>3. Conocimientos actualizados de farmacia práctica y de terapéutica (cómo la automatización afecta a la práctica diaria), de tal forma que permitan identificar áreas de mejora.</li> <li>4. Conocimientos de seguridad en el proceso de utilización de medicamentos.</li> <li>5. Conocimientos que le permitan determinar si un software captura y maneja los datos adecuadamente, y si permitirá obtener como resultado una información útil.</li> <li>6. Conocimientos de métodos de evaluación de calidad, a fin de analizar la aplicabilidad y seguridad de las tecnologías.</li> </ol>

*Tabla 28. Habilidades y conocimientos del farmacéutico coordinador de nuevas tecnologías<sup>128</sup>.*

Si volvemos al concepto de interoperabilidad, en la mayoría de los servicios de farmacia se dispone de acceso a la historia farmacológica informatizada y a la historia clínica informatizada. La explotación e integración de estos datos informatizados constituye la base para el desarrollo de sistemas de detección y monitorización de PRMs. Algunos servicios de farmacia han desarrollado e implantado estos sistemas, tal es el caso del Hospital de Galdakao-Usansolo el cual a través de una base de datos en Access®, que permite la integración de los datos demográficos y tratamientos farmacológicos con los datos analíticos de los últimos 5 días de los pacientes ingresados (información obtenida de diferentes aplicaciones informáticas), obtiene listados de diferentes PRMs (ajuste de dosis en situaciones especiales, aumentos de Crs, diagnósticos de laboratorio, etc.). Tras la revisión de los listados el farmacéutico informa al médico verbalmente y/o por escrito de la detección del PRM. El farmacéutico registrará las intervenciones en un archivo informático. Asimismo se descarga diariamente ,a partir del programa de prescripción electrónica, el listado de pacientes que van a ser sometidos a intervención quirúrgica programada y mensualmente se actualizan en una base de datos en

Access® los diagnósticos correspondientes a alergias y/o reacciones adversas del conjunto mínimo de datos del hospital (CMBD). Diariamente se puede obtener un listado de pacientes con alergias junto con la medicación que tienen prescrita e informar al médico en caso de detectar alguna posibilidad de reacción adversa.

De la aplicación de este sistema semiautomático de detección de PRMs en el año 2011 en el hospital Hospital de Galdakao-Usansolo se obtuvieron los siguientes resultados: 5744 intervenciones farmacéuticas (excluyendo avisos por alergia en pacientes sometidos a cirugía programada), 5,1 intervenciones farmacéuticas/100 estancias. En el caso de avisos por alergia en pacientes sometidos a cirugía programada para el año 2011 se realizaron 121 avisos, 1,24 avisos/100 intervenciones quirúrgicas. Se detectaron 152 sospechas de reacciones adversas<sup>129</sup>.

La lista de PRMs a monitorizar puede ser muy amplia: alergias a medicamentos, pacientes con IR o hepática y fármacos que requieran ajuste, pacientes con potasio sérico alterado y fármacos que afectan a los niveles de potasio, pacientes con hiponatremia y fármacos que afectan a los niveles de sodio, pacientes con hipo o hiperglucemia y fármacos que afectan a los niveles de glucosa, fármacos con margen terapéutico estrecho, fármacos no recomendados en ancianos, interacciones, trombopenia y fármacos que afectan a los niveles de plaquetas, duración de tratamiento...etc. Debido a la gran cantidad de PRMs a monitorizar, a la gran carga asistencial y a la falta de recursos humanos resulta difícil revisar con exhaustividad todos los tratamientos de los pacientes ingresados en el hospital junto con la analítica y la historia clínica. Por lo tanto, estos sistemas basados en la interoperabilidad son de gran utilidad en la mejora de la atención sanitaria de tal manera que facilitan la labor del farmacéutico, en la detección y análisis de PRMs, y la del médico prescriptor como herramienta que facilita la toma de decisiones clínicas a través de las intervenciones farmacéuticas. En definitiva, se trata de herramientas que contribuyen al aumento de la seguridad del paciente.





***HIPÓTESIS***



## ***2. HIPÓTESIS.***

La hipótesis del presente trabajo es la siguiente:

La nueva metodología de validación farmacéutica, basada en el concepto de interoperabilidad y aplicada a pacientes con enfermedad renal, permite la optimización de la farmacoterapia en estos pacientes de acuerdo con unos criterios previamente establecidos que permiten el ajuste de los fármacos implicados según las características individuales de los pacientes. Además, representa una posibilidad de mejora de la detección y resolución de PRMs, contribuyendo al mantenimiento de la eficacia de los fármacos, a pesar de los ajustes realizados, así como a una reducción de la toxicidad de los mismos.



## ***OBJETIVOS***



### **3. OBJETIVOS.**

#### **3.1. PRINCIPAL.**

1. Evaluar la efectividad y seguridad de las intervenciones realizadas, mediante la aplicación de una herramienta informática basada en el concepto de interoperabilidad, en pacientes con deterioro de la función renal y que reciben fármacos que requieren ajuste en IR.

#### **3.2. SECUNDARIOS.**

2. Describir las características de las intervenciones realizadas y su evolución en los periodos a estudio.
3. Determinar los principios activos con mayor número de IF y evaluar la efectividad y seguridad de las mismas tanto de manera global como por subgrupos (edad, sexo, sistema y duración de tratamiento).





## ***MATERIAL Y MÉTODOS***



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

#### **4.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

##### **4.1.1.1. Tipo de estudio.**

Estudio retrospectivo, no randomizado y controlado llevado a cabo en tres periodos diferentes y sobre pacientes con deterioro de la función renal que tienen prescritos fármacos que requieren ajuste en IR, en los que se aplicó la herramienta informática basada en el concepto de interoperabilidad.

##### **4.1.1.2. Ámbito y duración del estudio.**

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario del Henares, hospital público dependiente de la Comunidad Autónoma de Madrid, que se compone de aproximadamente 300 camas. Atiende a un área de salud hasta ahora integrada por 180.000 habitantes.

Se aplicó una herramienta informática, basada en el concepto de interoperabilidad y diseñada en el propio servicio, a lo largo de tres periodos comprendidos entre octubre 2009 y febrero 2012 y sobre pacientes hospitalizados con deterioro de la función renal:

- Periodo 0 o periodo previo a la implantación de la herramienta: comprende octubre2009–febrero2010. La incorporación de la herramienta informática al proceso de validación comenzó en marzo 2010, por lo tanto, el periodo 0 se considera un periodo libre de actuación.
- Periodo 1 o periodo de inicio de la implantación de la herramienta: comprende el mismo rango de fechas que el periodo 0 pero correspondientes al año 2010 y 2011 (octubre 2010-febrero2011). A lo largo de este periodo se puso en marcha la herramienta.
- Periodo 2: comprende el mismo rango de fechas que los periodos anteriores pero un año después de la implantación de la herramienta (octubre 2011-febrero2012). A lo largo de este periodo la herramienta y la metodología ya se encuentran totalmente consolidadas.

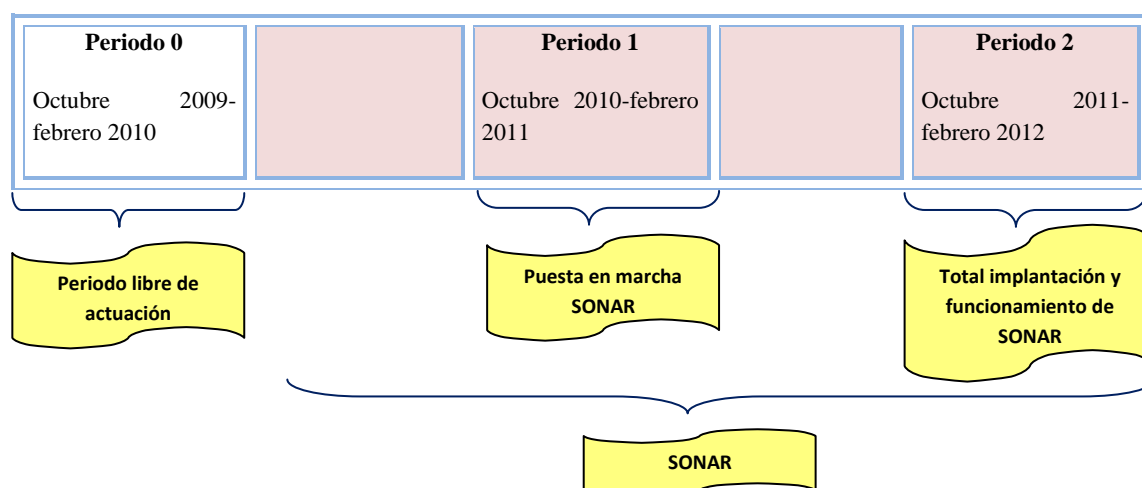


Figura 9. Secuencia cronológica del estudio.

#### 4.1.1.3. Diseño de la herramienta informática: SONAR.

La validación farmacoterapéutica es un proceso continuo cuyo objetivo es identificar y resolver PRMs. Mediante la validación tradicional, el farmacéutico revisa las prescripciones médicas paciente a paciente evaluando aspectos como idoneidad del tratamiento, vía, dosis, duplicidades, interacciones, datos clínicos, etc<sup>130, 131</sup>.

Algunos estudios manifiestan la necesidad de incorporar las nuevas tecnologías al proceso de validación farmacéutica para incrementar la calidad y eficiencia de este proceso, fortaleciendo su papel de filtro en la detección de EM ocurridos en la prescripción<sup>132</sup>.

En nuestro estudio se ha utilizado un nuevo método de validación farmacoterapéutica, la validación integral, que actúa como complemento al sistema tradicional y que, basado en el concepto de interoperabilidad (integración de la información de distintas aplicaciones informáticas), permite el análisis de los PRMs de una manera eficiente. Para llevarlo a cabo se ha diseñado, por parte del Servicio de Farmacia, una herramienta informática que se acuñó con el término SONAR (*Sistema de Optimización de la Farmacoterapia mediante la utilización de señales Alertantes*) por la similitud conceptual con la tecnología Sónar (usa la propagación del sonido bajo el agua (principalmente para , entre otros, hacer visible la orografía del fondo marino, así como para la detección de objetos sumergidos) con el proceso de hacer fácilmente visible toda la información de la historia clínica de los pacientes que puede afectar al resultado óptimo de la farmacoterapia, así como para la detección de PRMs en todos los pacientes hospitalizados. Figura 10



Figura 10. Pantalla inicio SONAR.

Para la detección de PRMs, la herramienta SONAR permite realizar todas las funcionalidades que se requieren en un sistema de validación integral:

1. Integra todos los sistemas de información del hospital:

- Historia clínica electrónica: Selene®.

Selene® dispone no sólo de un módulo de prescripción electrónica, sino que también permite recoger los resultados de todas las pruebas efectuadas al paciente, así como el evolutivo del paciente.

- Farmacoterapia del paciente: Farmatools®.

En nuestro caso Selene® no permite la validación farmacoterapéutica directa de los tratamientos prescritos, y por ello las prescripciones farmacológicas son enviadas desde Selene® al módulo de unidosis del programa Farmatools® donde el farmacéutico valida los tratamientos.

- Datos de laboratorio: Servolab®.

Permite obtener descargas de los datos analíticos de los pacientes ingresados en el hospital.

- Bases de datos de recomendaciones farmacéuticas.

Se elaboró una base de datos en Excel con todos los principios activos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital que requerían ajuste en situaciones de deterioro de la función renal, estableciéndose una recomendación de ajuste para cada principio activo. Para ello se consultaron diferentes fuentes bibliográficas como: Ficha técnica, Drug Dex Micromedex®, UpToDate®, guías de práctica clínica y artículos relacionados. Anexo 1.

2. Identificación automática, en base a unos criterios de selección previamente definidos, de aquellos pacientes candidatos a presentar algún PRM junto con la información relevante para el caso. De tal manera, que en una pantalla aparece toda la información clínica y farmacológica relevante de ayuda a la toma de decisiones farmacoterapéuticas en el proceso de validación: datos del paciente (número de historia clínica, nombre y apellidos), servicio y unidad de hospitalización, tratamiento farmacológico, datos analíticos, fármaco y recomendación. Con toda esta información, el farmacéutico realiza las intervenciones que considere oportunas.

3. Traslada de manera sencilla las recomendaciones al médico prescriptor. La recomendación se incorpora a la historia clínica del paciente en Selene® donde podrá ser visualizada por el médico responsable del mismo.

4. Permite<sup>130, 131</sup>:

- Realizar un seguimiento de las intervenciones realizadas estableciendo una clasificación de las mismas según el grado de aceptación.
- Realizar intervenciones precoces (en urgencias), que aseguren la continuidad asistencial
- Permite optimizar los recursos humanos, ya que, en pocos minutos, el farmacéutico consigue hacer la validación en un gran número de pacientes.

5. Ningún paciente candidato a tener algún PRM definido en la aplicación, quedaría sin revisar.

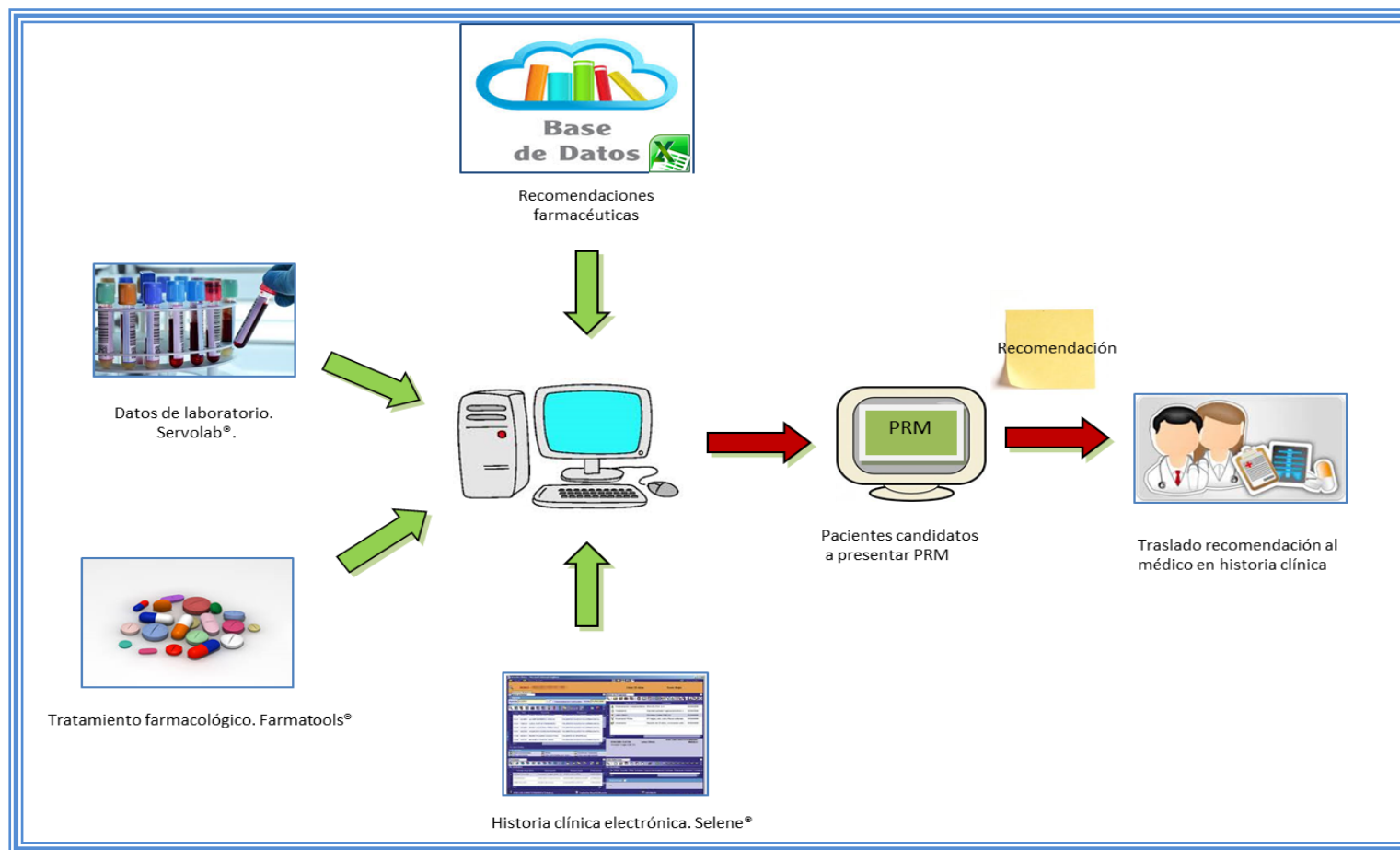


Figura 11. Metodología herramienta SONAR.



#### ***4.1.1.4. Selección de los pacientes.***

##### **1. Criterios de inclusión.**

Para nuestro estudio esta metodología fue aplicada a pacientes hospitalizados, incluido el Servicio de Urgencias, con deterioro de la función renal y que recibían algún fármaco que requería ajuste en IR (pacientes candidatos). Para ello se establecieron los siguientes criterios de selección:

- Pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  expresado según la ecuación MDRD-4. La ecuación MDRD-4 es la utilizada por el sistema Servolab® para el cálculo del FG. Aunque la definición de ERC incluye alteración del FG ( $< 60 \text{ ml/min/m}^2$ ), nuestro estudio recogió a los pacientes con este valor de FG con o sin presencia de de ERC.
- Pacientes con fármacos prescritos que requieran ajuste/recomendación en IR.

##### **2. Criterios de exclusión.**

Se excluyeron los pacientes ingresados en la UCI, por disponer de un programa de prescripción diferente a Selene® de tal manera que los datos farmacoterapéuticos no podían ser extraídos con facilidad.

#### ***4.1.1.5. Metodología SONAR en pacientes con deterioro de la función renal***

Con la aplicación de SONAR el farmacéutico obtiene, de manera automática y en una única pantalla, un listado de aquellos pacientes candidatos a presentar un PRM relacionado con la alteración de su función renal: pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  y que tengan prescrito algún fármaco que requiera ajuste/recomendación en IR.

Hospital  
del Henares

USUARIO ACTIVO: usuario de farmacia  
SERVICIO: FARMACIA

Login

Análisis

Informes

Administración


PROPUESTA DE INTERVENCIONES PARA EL SERVICIO DE FARMACIA Y FECHA: 18/05/2015 [Ver Todos](#)

NOMBRE	PACIENTE <a href="#">Filtrar pacientes tratamiento</a>	EDAD	SERVICIO FECHA INT.	CAMA ESTADO
		42	URG	SALAA.3
>	METOCLOPRAMIDA con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 50 LAB:(29.69 el 18/05/2015 12:04:00) TRAT:(10 de 1 MG AMP via IV)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
>	ENOXAPARINA con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 30 LAB:(29.69 el 18/05/2015 12:04:00) TRAT:(20 de 1 MG JER via SC)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
>	SIIVASTATINA con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 30 LAB:(29.69 el 18/05/2015 12:04:00) TRAT:(20 de 1 MG COM via VO)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
		74	DIG	H0C079
>	ESPIRONOLACTONA con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 60 LAB:(30.54 el 18/05/2015 7:55:00) TRAT:(100 de 1 MG COM via VO)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
		72	MIR	H1B120
>	MORFINA CLORURO con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 50 LAB:(28.73 el 18/05/2015 7:06:00) TRAT:(5 de 1 MG AMP via SC)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
16		83	URG	UBOX07
>	Todos los medicamentos con Potasio > 6 LAB:(6.4 el 17/05/2015 15:30:00) TRAT:(400 de 1 MG BOL via IV)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
		79	MIR	H0C069
>	DEXKETOPROFENO con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 80 LAB:(54.61 el 18/05/2015 7:32:00) TRAT:(50 de 1 MG AMP via IV)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
		98	GRT	H0A020
>	LINEZOLID con un tratamiento de +10 días DUR. TRAT = 13 días. TRAT:(600 de 1 MG COM via VO)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
		66	HEH	H1B131
>	NORFLOXACINA con un tratamiento de +10 días DUR. TRAT = 37 días. TRAT:(400 de 1 MG COM via VO)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
		64	MIR	H0A022
>	ALOPURINOL con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 60 LAB:(53.04 el 18/05/2015 7:57:00) TRAT:(100 de 1 MG COM via VO)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
		47	URO	H0B060
>	MEROPENEM con un tratamiento de +10 días DUR. TRAT = 11 días. TRAT:(1000 de 1 MG VIA via IV)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
		70	NEF	H0B046
>	PETIDINA con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 50 LAB:(24.31 el 18/05/2015 7:09:00) TRAT:(50 de 1 MG AMP via IV)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
>	TRAHADOL con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 30 LAB:(24.31 el 18/05/2015 7:09:00) TRAT:(100 de 1 MG AMP via IV)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>
>	SIIVASTATINA con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDHS)' < 30 LAB:(24.31 el 18/05/2015 7:09:00) TRAT:(20 de 1 MG COM via VO)		18/05/2015	<a href="#">Nuevo</a>

Figura 12. Pacientes candidatos a intervención presentados por SONAR.

Seleccionando el paciente se obtiene una pantalla con información relevante a la hora de tomar decisiones en la realización de recomendaciones de ajuste de fármacos en la patología a estudio como se muestra en la figura 13:

- Datos del paciente: número de historia clínica, nombre y apellidos.
- Servicio y unidad de hospitalización.
- Valor de MDRD-4 con fecha de la última analítica del paciente.
- Principio activo con necesidad de ajuste/recomendación en IR.
- Recomendación de ajuste.
- Desplegable que permite clasificar el grado de aceptación de la intervención.
- Tratamiento farmacológico completo del paciente: presenta los fármacos candidatos a recomendación junto con el resto de fármacos que no requieren ajuste.
- Datos de la última analítica del paciente. Seleccionando cualquiera de los parámetros analíticos la aplicación permite obtener una gráfica de evolución del mismo lo que resulta de gran ayuda al poder observar si se trata de un valor aislado o bien algo que se repite de una analítica a otra. Figura 14.
- Seleccionando el icono “ver notas” la aplicación nos traslada al evolutivo del paciente en Selene® donde figuran tanto la evolución médica como los comentarios realizados por enfermería. Figura 15.



Hospital  
del Henares

USUARIO ACTIVO: usuario de farmacia  
SERVICIO: FARMACIA

[Login](#)
[Análisis](#)
[Informes](#)
[Administración](#)

---

◀ Volver **PROPUESTA DE INTERVENCIONES PARA EL PACIENTE 609829 el día 26/05/2015**

NHC	PACIENTE	EDAD	SERVICIO	CAMA
609829		89	MIR	H08036

**LEVOFLOXACINO** con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDMS)' < 50 LAB:(19.29 el 26/05/2015 6:50:00) TRAT:(500 de 1 MG COM via VO)

Pauta posológica:500mg c/24h: Dosis inicial:500mg.ClCr 50-20ml/min:250mg/24h,ClCr 19-10ml/min:125mg/24h,ClCr<10ml/min 6 HD/DP:125mg/24h.Pauta posológica:500mg c/12h: Dosis

[VER NOTAS](#)

Nuevo

---

**RISPERIDONA** con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDMS)' < 60 LAB:(19.29 el 26/05/2015 6:50:00) TRAT:(1 de 20 MG SOL via VO)

Inicio:0,5mg/12h,incrementando 0,5mg hasta máximo 1-2mg/2 veces día. Risp Const:inicio oral: 0,5mg/12h 1 semana, la sem 2 administrar 1mg/12h 6 2mg/24h y si tolera 2mg/día adm 25mg IM cada 2

[VER NOTAS](#)

Nuevo

---

**SIMVASTATINA** con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDMS)' < 30 LAB:(19.29 el 26/05/2015 6:50:00) TRAT:(20 de 1 MG COM via VO)

IR grave: dosis inicial 5mg/24h y monitorizar estrechamente, precaución en dosis >10mg.

[VER NOTAS](#)

Nuevo

**TRATAMIENTO DIA 26/05/2015**

PR: ACTIVO	MEDICAMENTO	DOSIS - FORMA - VIA - PAUTA
<a href="#">RISPERIDONA</a>	RISPERIDONA SOLUCION ORAL 1MG/ML 30ML	0,25 de 20 ML SOL via VO DE-CO-CE 0.25-0.25-1 ml. Administrar la dosis de la cena aunque no agitada NO ACTIVO
<a href="#">SERTRALINA</a>	SERTRALINA 50 MG COMP (REF.BESITRAN)	50 de 1 MG COM via VO DESAYUNO
<a href="#">MACROGOL</a>	MACROGOL 13,8 GR SOB(REF.MOVICOL)	13,8 de 1 GR SOB via VO CADA 8 HORAS
<a href="#">RISPERIDONA</a>	RISPERIDONA SOLUCION ORAL 1MG/ML 30ML	1 de 20 MG SOL via VO CADA 12 HORAS
<a href="#">SIMVASTATINA</a>	SIMVASTATINA 20 MG COMP REC	20 de 1 MG COM via VO CENA
<a href="#">INSULINA</a>	INSULINA RAPIDA HUMANA 100UI/ML	1 de 100 UI VIA via SC DE-CO-CE < 60 glucosmon Iv / sol azucarada 151-200 4UI 201-250 6UI 251-300 8UI 301-350 10 UI 351-400 12 UI > 401 14 UI y avsiar a HG
<a href="#">ACENOCUMAROL</a>	ACENOCUMAROL 4 MG COMP(REF.SINTROM)	0 de 1 MG COM via VO A LAS 17 HORAS El 20/05 administrados 3 mg (2mg mas por infradosis) 25/05 INR 4.62: hoy 0 mg 26/05: control
<a href="#">FENTANILO</a>	FENTANILO 12MCG/H PARCHE	12 de 1 MC PAR via T CONTINUA
<a href="#">PARACETAMOL</a>	PARACETAMOL INY 1000MG (10MG/ML)	500 de 1 MG VIA via IV CADA 8 HORAS
<a href="#">LEVOFLOXACINO</a>	LEVOFLOXACINO 500 MG COMP	500 de 1 MG COM via VO A LAS 18 HORAS
<a href="#">INSULINA GLARGINA</a>	INSULINA LANTUS SOLOST.100 U/ML 3ML	15 de 100 UI VIA via SC DESAYUNO
<a href="#">CLINDAMICINA</a>	CLINDAMICINA AMP 600 MG	600 de 1 MG AMP via IV CADA 8 HORAS

**ANALITICA DIA 26/05/2015**

DETERMINACION	VALOR	FECHA_HORA
Leucocitos	9.71	6:50:00
Neutrofilos	9.1	6:50:00
Infocitos	9.9	6:50:00
Monocitos	9.5	6:50:00
Eosnofilos	9.1	6:50:00
Basofilos	9.0	6:50:00
LUC	9.11	6:50:00
Neutrofilos %	92.9	6:50:00
Infocitos %	9.4	6:50:00
Monocitos %	9.5	6:50:00
Eosnofilos %	9.9	6:50:00
Basofilos %	9.2	6:50:00
%LUC	1.10	6:50:00
Hemates	9.30	6:50:00
Hemoglobina	9.7	6:50:00
Hematocrito	27.1	6:50:00
V.C.M	92.1	6:50:00
H.C.M	29.2	6:50:00
C.H.C.M	35.6	6:50:00
RDW (CV)	14.1	6:50:00
HDW	9.03	6:50:00
Plaquetas	307	6:50:00
Plaquetocrito	9.24	6:50:00
PDW	47.4	6:50:00
Volumen plaquetario medio	7.7	6:50:00
Tiempo de protrombina	37.9	6:50:00
Actividad de protrombina	21.3	6:50:00
INR	9.19	6:50:00
APTT (T.Cefalua)	50.2	6:50:00
Fibrinogeno derivado	>500	6:50:00

Figura 13. Pantalla con paciente candidato a intervención. Información relevante del paciente.

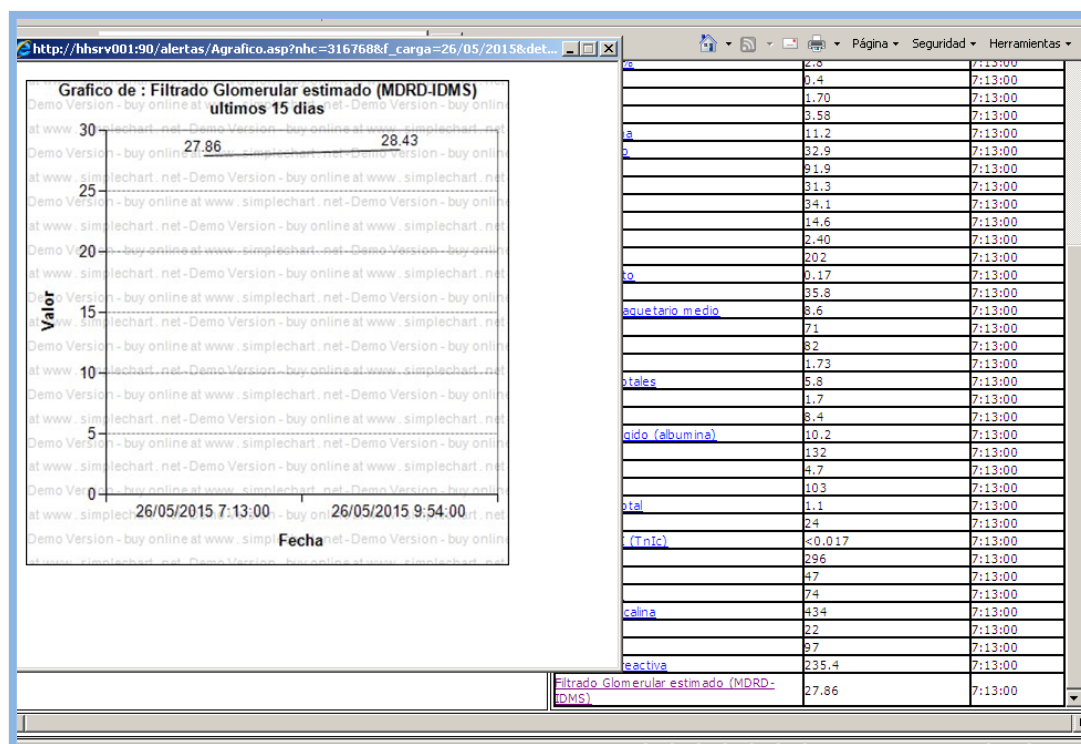


Figura 14. Gráfica de evolución del valor MDRD-4 proporcionado por SONAR.


		USUARIO ACTIVO: usuario de farmacia SERVICIO: FARMACIA
<a href="#">Login</a> <a href="#">Análisis</a> <a href="#">Informes</a> <a href="#">Administración</a>		
<a href="#">Volver</a> NOTAS DEL PACIENTE EN LOS ÚLTIMOS 3 DÍAS EN CUALQUIER ÁMBITO		
F-CREACION F-MODIFICACION	TIPO NOTA	DESCRIPCION
26/05/2015 12:32:56	Resumen Situación URG	JUICIO CLÍNICO: -Insuficiencia cardíaca descompensada en probable relación con infección respiratoria con deterioro de clase funcional -Insuficiencia renal crónica descompensada secundaria a tto diurético. -FA crónica anticoagulada con RV controlada. -Sobredosificación de sintrom. -Estreñimiento. Plan.INGRESO.
26/05/2015 10:03:19 26/05/2015 12:33:39	Evolución Médica Urgencias	refiere empeoramiento. Refiere episodio nocturno de disnea y dolor centrotorácico opresivo, que no consta. EF: CyO. REG. Disnea en reposo con respiración ruidosa. Normotensa. Afebril. Diuresis: 1050cc. ACR: Tonos arrítmicos sin soplos. MVC con crepitantes en base izda Abdomen: depresible, dolorso en flanco derecho. RHA disminuidos Analítica de control: Hemograma. Serie Blanca ( ), Leucocitos 13.97 10E3/mcl (3.6 - 10.5), Neutrófilos 11.7 10E3/mcl (1.5 - 7.7), Linfocitos 1.1 10E3/ul (1.1 - 4.0), Monocitos 0.8 10E3/ul (0.1 - 0.9), Eosinófilos 0.3 10E3/ul (0.0 - 0.5), Basófilos 0.0 10E3/ul (0.0 - 0.2), LUC 0.14 10E3/ul (0.0 - 0.4), Neutrófilos % 83.5 % (42.0 - 77.0), Linfocitos % 7.9 % (20.0 - 44.0), Monocitos % 5.4 % (2.0 - 9.5), Eosinófilos % 1.9 % (0.5 - 5.5), Basófilos % 0.3 % (0.0 - 1.8), %LUC 1.00 % (0.0 - 4.0), Hemograma. Serie Roja ( ), Hematíes 4.17 10E6/ul (3.85 - 5.2), Hemoglobina 12.2 g/dl (11.8 - 15.8), Hematocrito 37.4 % (35.0 - 45.5), V.C.M 89.5 fl (80.0 - 101.0), H.C.M 29.2 pg (27.0 - 34.0), C.H.C.M 32.6 g/dl (31.5 - 36.0), RDW (CV) 15.8 % (11.5 - 14.0), HDW 2.37 g/dl (2.2 - 3.2), Hemograma. Plaquetas ( ), Plaquetas 199 10E3/mcl (160.0 - 370.0), Plaquetocrito 0.20 % (0.12 - 0.36), PDW 47.7 % (25.0 - 65.0), Volumen plaquetario medio 10.1 fl (5.9 - 9.9), Estudio de Coagulación ( ), Tiempo de protrombina 34.6 segundos (9.0 - 13.0), Actividad de protrombina 24.2 % (70.0 - 120.0), I.N.R. 2.87 (0.0 - 1.15), APTT (T.Cefalina) 52.1 seg (22.3 - 31.3), Fibrinógeno derivado >500 mg/dl (150.0 - 400.0), Determinaciones bioquímicas en suero/plasma ( ), Glucosa 144 mg/dl (70.0 - 110.0), Urea 87 mg/dl (20.0 - 50.0), Creatinina 2.03 mg/dl (0.5 - 1.1), Sodio 142 mmol/L (136.0 - 145.0), Potasio 4.1 mmol/L (3.5 - 5.3), Cloruro 103 mmol/L (99.0 - 109.0), Determinaciones específicas de proteínas ( ), Proteína c reactiva 188.3 mg/L (0.0 - 5.0), Estimación del Filtrado Glomerular (MDRD-IDMS) ( ), Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDMS) 23.39 ml/min/1.73m2 (60.0 - 0.0) [INDETERMINADA-proBNP]

Figura 15. Pantalla con evolutivo del paciente en la historia clínica electrónica. Acceso desde SONAR.

Teniendo en cuenta toda esta información, y de manera sencilla, el farmacéutico valora la necesidad de realizar la intervención. Selecciona el principio activo, y si lo considera necesario modifica la recomendación estándar que propone la aplicación.

La aplicación generará una nota dirigida al médico prescriptor donde se proponen las recomendaciones que finalmente se trasladaran a la historia clínica electrónica del paciente. En la nota no sólo figura la recomendación de ajuste sino también un recordatorio de ajuste de dosis a la pauta posológica habitual si el paciente recupera su función renal. Figura 16.

En días posteriores se comprueba la aceptación o no de las recomendaciones, proceso que también queda registrado en la aplicación.

USUARIO ACTIVO: usuario de farmacia  
SERVICIO: FARMACIA

Login Analisis Informes Administracion

**PROPUESTA DE INTERVENCIONES PARA EL PACIENTE 609829 el día 26/05/2015**

NHC	PACIENTE	EDAD	SERVICIO	CAMA
9	609829	60	MTB	H08036

**Mensaje de página web**

**Paciente:**  
Se ruega valorar las siguientes recomendaciones si persiste deterioro de la función renal:

- LEVOFLOXACIN con 'Filtrado Glomerular estimado (MDRD-IDMS)' < 50 VALOR ANALITICO: 19.29 el 26/05/2015 6:50:00 RECOMENDACION: Pauta posológica: 500mg c/24h: Dosis inicial: 500mg, ClCr 50-20ml/min: 250mg/24h, ClCr 19-10ml/min: 125mg/24h, ClCr <10ml/min ó HD/DP: 125mg/24h. Pauta posológica: 500mg c/12h: Dosis inicial: 500mg, ClCr 50-20ml/min: 250mg/12h, ClCr 19-10ml/min: 125mg/12h, ClCr <10ml/min ó HD/DP: 125mg/24h

Si se tiene en cuenta el ajuste, valorar cambio a pauta posológica habitual cuando el paciente recupere la función renal

Aceptar

VER NOTAS

Figura 16. Nota con recomendaciones dirigidas al médico prescriptor.

#### 4.1.1.6. Periodo de estudio y procedimiento.

Se seleccionaron tres periodos a estudio:



Figura 17. Periodos de realización del estudio.

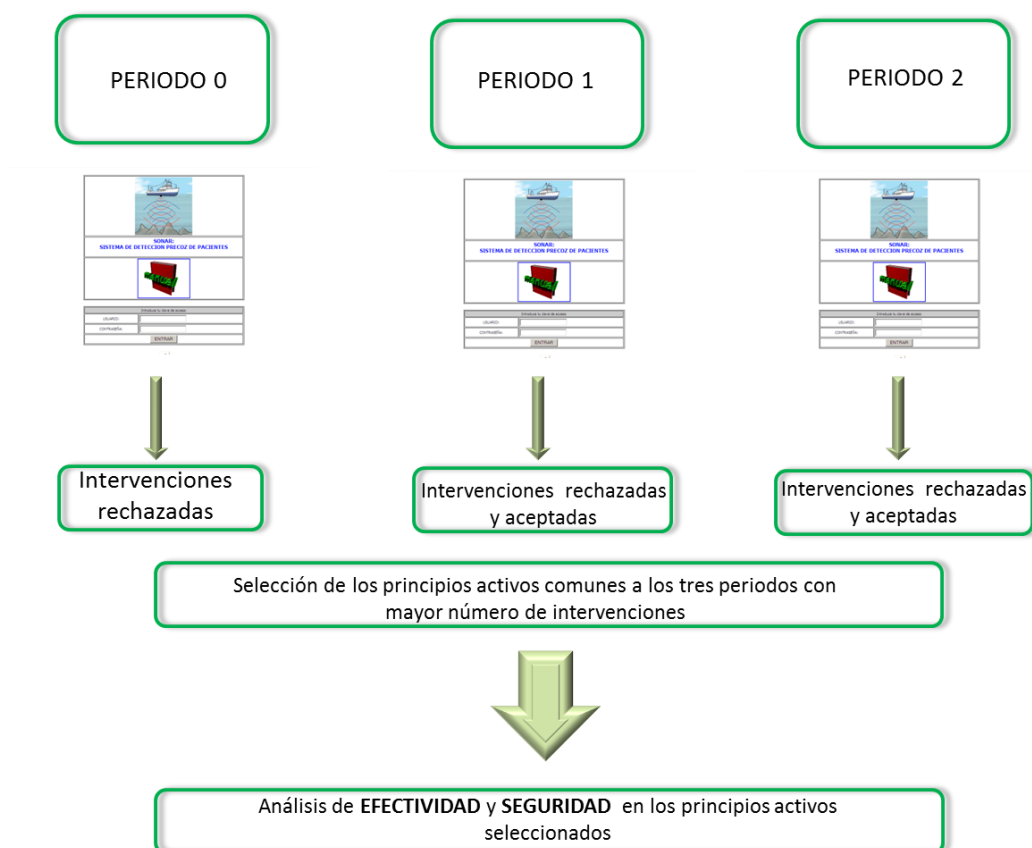
La herramienta SONAR comenzó a implantarse en marzo 2010, de tal manera que con objeto de obtener un periodo libre de actuación se decidió seleccionar el rango de fechas comprendidas entre octubre 2009 y febrero 2010 (Periodo 0) y se aplicó de forma retrospectiva y simulada SONAR obteniéndose los pacientes que teóricamente hubieran sido candidatos a intervención. El farmacéutico valoró la necesidad de realizar la intervención teórica y seleccionó los principios activos que hubieran sido susceptibles de intervención en el caso de que la herramienta hubiera estado implantada durante este periodo. En el periodo 0, puesto que la intervención fue teórica, todas las intervenciones fueron clasificadas como rechazadas al no poderse evaluar el grado de aceptación.

En los periodos 1 y 2 SONAR se encontraba implantada, por lo que las intervenciones fueron reales y clasificadas con el correspondiente grado de aceptación: aceptadas o rechazadas por el médico prescriptor.

Para evaluar la efectividad y la seguridad (entendida como disminución de la toxicidad) se seleccionaron los principios activos comunes a los tres periodos, con un número importante de intervenciones y/o con relevancia clínica para su estudio. Tabla 29 y Figura 18

Principio activo	Nº Intervenciones Periodo 0	Nº Intervenciones Periodo 1	Nº Intervenciones Periodo 2
Levofloxacino	17	57	29
Metoclopramida	12	13	5
Ranitidina	12	15	6
Metformina	5	6	2

*Tabla 29. Principios activos seleccionados.*



*Figura 18. Periodos de estudio y procedimiento.*

A continuación, se procedió a valorar cuáles eran los parámetros más adecuados para monitorizar la efectividad y la seguridad de estos principios activos:

- Efectividad: se fijaron parámetros de efectividad en función del mecanismo de acción del principio activo. Para ello se consultó la ficha técnica y otras fuentes bibliográficas como artículos de interés (Figura 19):
  - Levofloxacin: al tratarse de un antibiótico se valoraron marcadores de respuesta basados en la presencia o ausencia de signos de infección tales como: fiebre, leucocitosis y niveles de Proteína C reactiva (PCR) y se estudió su evolución con respecto a los signos y/o niveles al comienzo del tratamiento tanto en intervenciones rechazadas como en aceptadas. Para ello se consultó la historia clínica electrónica, donde figura el evolutivo médico y del personal de enfermería y los datos analíticos<sup>133, 134, 135, 136 137</sup>.



- Metoclopramida: control de náuseas y vómitos. Se estudió su evolución desde el comienzo hasta el final del tratamiento tanto en intervenciones aceptadas como en rechazadas. Para ello se consultó la historia clínica electrónica, donde figura el evolutivo médico y del personal de enfermería y los datos analíticos<sup>138</sup>.
- Ranitidina: control de síntomas control de síntomas relacionados con aparición de úlcera (dolor abdominal), reflujo gastroesofágico, esofagitis y hemorragia digestiva. Se estudió su evolución desde el comienzo hasta el final del tratamiento tanto en intervenciones aceptadas como en rechazadas. Para ello se consultó la historia clínica electrónica, donde figura el evolutivo médico y del personal de enfermería y los datos analíticos<sup>139</sup>.
- Metformina: control de la glucemia. Se estudió su evolución desde el comienzo hasta el final del tratamiento tanto en intervenciones aceptadas como en rechazadas. Para ello se consultó la historia clínica electrónica, donde figura el evolutivo médico y del personal de enfermería y los datos analíticos<sup>140</sup>.

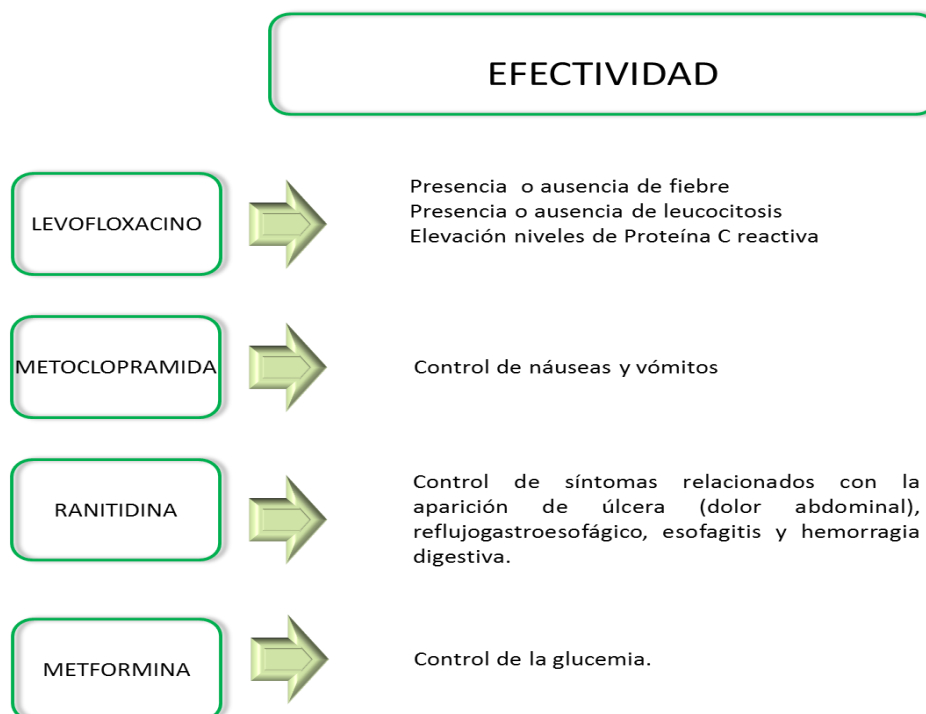


Figura 19. Parámetros de efectividad a evaluar en los principios activos seleccionados.



- Seguridad: Se realizó una consulta de la ficha técnica de cada principio activo seleccionado y se tuvieron en cuenta las reacciones adversas más frecuentes y también aquellas que siendo poco frecuentes/raras, por experiencia clínica, se consideraron importantes<sup>133, 138, 139, 140</sup>. Se estudió la presencia o ausencia de las mismas a lo largo de todo el tratamiento con los principios activos seleccionados, tanto en intervenciones rechazadas como en aceptadas. Para ello se consultó la historia clínica electrónica, donde figura el evolutivo médico y del personal de enfermería y los datos analíticos. Tabla 30

Principio activo	Monitorización Seguridad(reacciones adversas)			
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )*	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )*	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ) y Raras ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	Muy raras: $< 1/10.000$
Levofloxacino		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos gastrointestinales: diarrea (casos graves asociados a colitis pseudomembranosa relacionada con C.Difficile).</li> <li>• Trastornos hepato biliares: enzimas hepáticas aumentadas (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT).</li> <li>• Trastornos del sistema nervioso: cefalea y mareos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Exantema, prurito, urticaria.</li> <li>• Trastornos renales y urinarios :Aumento de Cr en sangre</li> <li>• Trastornos del sistema nervioso: convulsiones.</li> </ul>	
Metoclopramida	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del sistema nervioso : somnolencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del sistema nervioso: Trastornos extrapiramidales, Parkinsonismo.</li> <li>• Trastornos gastrointestinales: diarrea.</li> <li>• Trastornos vasculares: hipotensión (especialmente formulación IV)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del sistema nervioso: Distonía, discinesia, nivel de consciencia disminuido.</li> </ul>	
Ranitidina			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos hepato biliares: cambios transitorios y reversibles de las pruebas de la función hepática.</li> <li>• Trastornos renales y urinarios: aumento de la Cr plasmática (normalmente leve, que se normaliza durante el tratamiento continuado).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos psiquiátricos: confusión mental transitoria, depresión y alucinaciones.</li> </ul>
Metformina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del sistema nervioso : alteraciones del gusto</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del metabolismo y nutrición: acidosis láctica.</li> </ul>

Tabla 30. Parámetros de evaluación de seguridad en los principios activos seleccionados<sup>133, 138, 139, 140</sup>.

Se realizó un análisis por periodo, principio activo y paciente mediante la consulta de la historia clínica electrónica y con ayuda de una base de datos en Excel que contenía los siguientes apartados:

- Periodo, características del paciente (nombre y apellidos, número de historia clínica, sexo y edad), diagnóstico, clasificación de la intervención (aceptada o rechazada), tipo de intervención (Ej.: levofloxacino: disminución de dosis), fecha de la intervención y principio activo.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	PERIODO	NOMBRE	NHC	SEXO	EDAD	DIAGNÓSTICO	INTERVENCIÓN	TIPO INTERVENCIÓN	FECHA INTERVENCIÓN	PA
2	2	Paciente 1	xxxxxx	M	80	FRACASO RESPIRATORIO	RECHAZADO	DISMINUCIÓN DOSIS	2010-10-07	LEVOFLOXACINO
3										
4										
5										
6										

*Figura 20. Excel de ayuda al análisis de la efectividad y seguridad por principio activo seleccionado: periodo, datos del paciente y de la intervención.*

- Parámetros que permiten evaluar la efectividad y seguridad (establecidos en función del principio activo seleccionado):

- Parámetros que permiten evaluar la efectividad:

✓ Levofloxacino:

- Fiebre: se registró la presencia (Si) o ausencia (No) de la misma durante los días de tratamiento con levofloxacino, consultando el evolutivo médico y del personal de enfermería en la historia clínica electrónica.

- Leucocitosis (10E3/mcL): se registraron los valores de leucocitos para cada día de tratamiento con levofloxacino siempre y cuando existiera una analítica.

- PCR (mg/L): se registraron los valores de leucocitos para cada día de tratamiento con levofloxacino siempre y cuando existiera una analítica.

✓ Metoclopramida:

- Control de náuseas y vómitos: se registró la presencia (Si) o ausencia (No) de los mismos durante los días de tratamiento con metoclopramida, consultando el evolutivo médico y del personal de enfermería en la historia clínica electrónica.

- ✓ **Ranitidina:**
  - Control de síntomas relacionados con aparición de úlcera (dolor abdominal), reflujo gastroesofágico, esofagitis y hemorragia digestiva: se registró la presencia (Si) o ausencia (No) de los mismos durante los días de tratamiento con ranitidina, consultando el evolutivo médico y del personal de enfermería en la historia clínica electrónica.
- ✓ **Metformina:**
  - Control de los niveles de glucosa (mg/dl): se registraron la glucemia para cada día de tratamiento con metformina siempre y cuando existiera una analítica.
- **Parámetros que permiten evaluar la seguridad. De una manera general si se trataba de:**
  - ✓ **Trastornos hepatobiliares (elevación enzimas hepáticas):** se registraron los valores plasmáticos de enzimas hepáticas para cada día de tratamiento con el principio activo seleccionado, siempre y cuando existiera una analítica.
  - ✓ **Trastornos renales (elevación Cr y disminución MDRD-4):** se registraron los valores de Cr sérica y MDRD-4 para cada día de tratamiento con el principio activo seleccionado, siempre y cuando existiera una analítica.
  - ✓ **Resto de reacciones adversas:** se registró la presencia (Si) o ausencia (No) de los mismos durante los días de tratamiento con el principio activo correspondiente, consultando el evolutivo médico y del personal de enfermería en la historia clínica electrónica.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	Día de tratamiento con principio activo a analizar	PARÁMETROS RENALES				PARÁMETROS HEPATICOS				PCR	HEMOGRAMA							
2		Cr	MDRD-4	K	Ac.úrico	GPT	GOT	FA	Br		Hb	Plaquetas	Leucocitos	Monocitos	Linfocitos	Neutrofilos	Eosinofilos	Basofilos
3	0	1.4	37.81			33	23			50			16.14					
4	1	1.2	45.17			30	27			217			17.86					
5	2																	
6	3																	
7	4	0.6	84.13			32	25						10.12					
8	5																	
9	6									49								

*Figura 21. Excel de ayuda al análisis de la efectividad y seguridad por principio activo seleccionado: ejemplo recogida de parámetros efectividad y seguridad.*

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
1	Día de tratamiento con principio activo a analizar	ALTERACIONES GASTROINTESTINALES									ALTERACIONES DEL SNC					
2		Náuseas	Vómitos	Diarrea	Estreñimiento	Dolor abdominal	Hemorragia gi/úlceras/ exacerbación enf gi previa	Pirexia	Boca seca	Flatulencias	Cefalea	Confusión	Alucinaciones	Sedación	Somnolencia	Insomnio
3	0	S	S	N								S				
4	1	S	S	N								S				
5	2	N	N	N								N				
6	3	N	N	N								N				
7	4	N	N	N								N				
8	5	N	N	N								N				
9	6	N	N	N								N				

Figura 22. Excel de ayuda al análisis de la efectividad y seguridad por principio activo seleccionado: ejemplo de reacciones adversas registradas.

Durante éste análisis ciertas intervencioens se consideraron no evaluables, es decir pacientes con intervención en los que por diversas causas (éxitus, cambios de tratamiento, duraciones de tratamiento demasiado cortas etc.) la evaluación de la efectividad y seguridad no es oportuna.

Finalmente, con objeto de facilitar la posterior evaluación, se diseñó un score para cada uno de los parámetros de efectividad y seguridad a monitorizar y se otorgó la puntuación correspondiente a cada parámetro en función de los datos recogidos en Excel anteriormente mencionado. La puntuación del score también fue registrada en una base de datos en Excel. Tabla 31 y Figura 23.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	PERIODO	NOMBRE	NHC	PA	días tto	FIEBRE	LEUCOCITOS	PCR	DIARREA	ALTERACIONES SNC(CONVULSIONES, MAREOS,CEFALEA, CANSANCIO,AGITA- CIÓN,TEMBLOR Y CONFUSIÓN)	Cr	Elevación transaminasas	Reacciones hipersensibilidad
2	2	Paciente 1	xxxxx	LEVOFLOXACINO	7	1	0	1	0	0	0	1	0
3	2	Paciente 2	xxxxx	LEVOFLOXACINO	5	1	2	2	0	0	0	0	0
4	2	Paciente 3	xxxxx	LEVOFLOXACINO	8	2	2	2	0	0	0	0	0

Figura 23. Excel de registro del score de efectividad y seguridad.

Principio activo	Score EFECTIVIDAD				Score SEGURIDAD		
	Parámetro a monitorizar	Resolución	Ausencia durante el tratamiento	No resolución	Parámetro a monitorizar	Presencia del efecto adverso	Ausencia del efecto adverso
Levofloxacin	Fiebre	2	1	0	Trastornos gastrointestinales, hepato biliares, del sistema nervioso, de la piel y del tejido subcutáneo, renales y urinarios.	1	0
	Leucocitosis	2	1	0			
	PCR	2	1*	0			
Metoclopramida	Náuseas y/o vómitos	2	1	0	Trastornos del sistema nervioso, gastrointestinales y vasculares,	1	0
Ranitidina	Síntomas relacionados con aparición de úlcera (dolor abdominal), reflujo gastroesofágico, esofagitis y hemorragia intestinal.	2	1	0	Trastornos hepato biliares, renales y urinarios y psiquiátricos	1	0
Metformina	Glucemia elevada	2	1**	0	Trastornos del sistema nervioso, acidosis láctica	1	0

\*Ausencia de PCR alta, bajada no significativa o único punto de PCR : se decide no penalizar con un 0 pero a su vez no favorecer con un 2.

\*\* Los niveles de glucosa no se han elevado a lo largo del tratamiento.

Tabla 31. Score de efectividad y seguridad.

#### 4.1.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis se realizó con el programa IBM SPSS STATISTICS 22. Sólo se consideraron como estadísticamente significativas las diferencias con una probabilidad inferior al 5% ( $p < 0,05$ ). La distribución gaussiana de las variables estudiadas se descartó con la prueba de Kolmogoroff-Smirnov, por ello se aplicó estadística no paramétrica.

- Test de Kruskal-Wallis para la comparación de variables de más de dos grupos, con la aplicación a posteriori de U. de Mann-Whitney.
- U. de Mann-Whitney para comparar dos variables de grupos independientes.

#### ***4.1.2.1. Diseño estadístico: variables del estudio.***

Las variables estudiadas son:

- Variables características de los pacientes con intervención:
  - Edad: variable cuantitativa continua, definida como la diferencia en años entre la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso.
  - Sexo: variable cualitativa dicotómica que toma los valores Hombre/Mujer.
  - FG expresado según la fórmula MDRD-4: variable cuantitativa continua, obtenida a partir de los datos analíticos del paciente en una fecha determinada.
- Variables relativas al análisis de las intervenciones:
  - Número de pacientes candidatos a intervención (pacientes revisados), número de pacientes con intervención, número de intervenciones; todas ellas son variables cuantitativas discretas. Estas variables se obtuvieron para los tres periodos a estudio.
  - Distribución de las intervenciones por principio activo y sistema. Variables cuantitativas discretas. Estas variables se obtuvieron para los tres periodos a estudio.
  - Grado de aceptación de las intervenciones: Aceptada o rechazada. Variable cualitativa dicotómica. En el periodo 0 todas las intervenciones se clasificaron como rechazadas al no ser intervenciones reales, en el periodo 1 y 2 se establece un desglose del grado de aceptación.
- Variables relativas al análisis de la efectividad y seguridad: evaluado mediante un score, se obtuvo el valor promedio de efectividad y seguridad por principio activo tanto en intervenciones aceptadas como en rechazadas. Se trata de variables cuantitativas continuas. El análisis se realizó en los tres periodos.

#### ***4.1.2.2. Diseño estadístico: análisis estadístico.***

La primera parte del análisis estadístico consistió en un análisis descriptivo de las variables estudiadas en los periodos 0, 1 y 2:

- Variables cualitativas (sexo y grado de aceptación): se expresan como frecuencias y porcentajes.
- Variables cuantitativas continuas (edad, valor MDRD-4): se calculó media y desviación estándar ( $\bar{X} \pm DE$ ). Se estudió la existencia de diferencias significativas con estos parámetros entre los tres periodos.
- Variables cuantitativas discretas (número de pacientes candidatos a intervención (pacientes revisados), número de pacientes con intervención, número de intervenciones, distribución de las intervenciones por principio activo y sistema): todas expresadas como números enteros a excepción de la distribución de las intervenciones por principio activo y sistema en las que también se realizó el cálculo en porcentaje.

A continuación, se procedió a evaluar la efectividad y seguridad (ambas variables cuantitativas continuas) de las intervenciones, en los principios activos seleccionados. Para ello se decide aplicar:

- El test estadístico de Mann-Whitney para muestras independientes con objeto de establecer:
  - La significación estadística de **P1a vs P2a** (intervenciones aceptadas del periodo 1 y 2 respectivamente).
- El test estadístico de Kruskal-Wallis para muestras independientes con objeto de establecer:
  - La significación estadística de **P0 vs P1r vs P2r** (intervenciones del periodo 0 – consideradas como rechazadas- , intervenciones rechazadas del periodo 1 y 2).

La no existencia de diferencias significativas tanto en efectividad como en seguridad entre **P1a vs P2a** y entre **P0 vs P1r vs P2r** sería indicativo de un comportamiento homogéneo por lo que la agrupación entre aceptadas y rechazadas podría considerarse correcta se calculó la media y serviría como punto de partida del resto del análisis:

- Comportamiento en cuanto a efectividad y toxicidad:
  - De manera global en los principios activos seleccionados.
  - Por principio activo seleccionado.



- De manera global en los principios activos por sistema.
- De manera global en los principios activos por sexo.
- De manera global en los principios activos por edad.
- De manera global en los principios activos por días de tratamiento.

#### ***4.1.2.3. Limitaciones.***

El estudio de las diferentes variables no ha podido realizarse en el perfil de paciente críticos ingresado en UCI debido a la imposibilidad de extracción de los datos de prescripción con facilidad.

#### ***4.1.2.4. Consideraciones éticas y de confidencialidad de datos.***

En todos los casos se garantizó la confidencialidad de los datos acorde al cumplimiento de la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de 1999).

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa en su reunión del día 24-04-2014 (acta 08/14) consideró que el proyecto de investigación titulado Interoperabilidad aplicada a la atención farmacéutica en pacientes con insuficiencia renal (N<sup>a</sup> de Registro: PI-745) y cuyo investigador principal es D<sup>a</sup>. Marta Gallego (Servicio de Farmacia, H. del Henares) es ética y metodológicamente aceptable. Asimismo, consideró que los investigadores eran competentes para llevar a cabo este proyecto. Anexo 2

## ***RESULTADOS***



## 5. RESULTADOS.

Los resultados del análisis descriptivo se expresan por periodo de estudio (0,1 y 2) mientras que los datos de efectividad y seguridad se expresan partiendo de la agrupación de intervenciones aceptadas versus rechazadas.

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y DE LAS INTERVENCIONES POR PERIODO.

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 32:

	Periodo 0	Periodo 1	Periodo 2
Pacientes con intervención (N°)	55	158	75
Sexo (%)	63.64% Mujeres	54,43% Mujeres	64% Mujeres
	36,36% Hombres	45,57% Hombres	36% Hombres
Edad ( $\bar{X} \pm DE$ )	82,54 $\pm$ 8,93	77,88 $\pm$ 13,01	79,85 $\pm$ 10,76*
MDRD-4( $\bar{X} \pm DE$ )	28,22 $\pm$ 8,17	30,39 $\pm$ 8,71	31 $\pm$ 11,41*

Tabla 32. Características de los pacientes con intervención en función del periodo. \* $p < 0,05$  (no existen diferencias significativas en edad y promedio de MDRD-4 en los tres periodos).

#### 5.1.1. PERIODO 0 (octubre 2009- febrero 2010).

La herramienta SONAR se aplicó de manera retrospectiva un año antes de la implantación de la misma. Un total de 3834 pacientes fueron candidatos a intervención, de los cuales se realizó intervención en 55 pacientes. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 32.

El número total de intervenciones fue de 71. Más del 50% de las intervenciones se distribuyeron de la siguiente manera: el 24%(17) se llevaron a cabo en el levofloxacino, seguido de metoclopramida y ranitidina con un 17%(12) cada uno de ellos y metformina con un 7%(5). Tabla 33 y figura 24.

PRINCIPIO ACTIVO	Nº INTERVENCIONES
LEVOFLOXACINO	17
METOCLOPRAMIDA	12
RANITIDINA	12
METFORMINA	5
ENOXAPARINA	3
OSELTAMIVIR, FOSFATO	3
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	3
TRAMADOL	3
CIPROFLOXACINO	2
KETOROLACO	2
ALOPURINOL	1
AMOXICILINA + AC CLAVULANICO	1
COLCHICINA	1
DEXCLORFENIRAMINA	1
DESKETOPROFENO	1
FLUCONAZOL	1
IMIPENEM + CILASTATINA	1
SULPIRIDA	1
TOLTERODINA	1

Tabla 33. Distribución de intervenciones por principio activo Periodo 0.

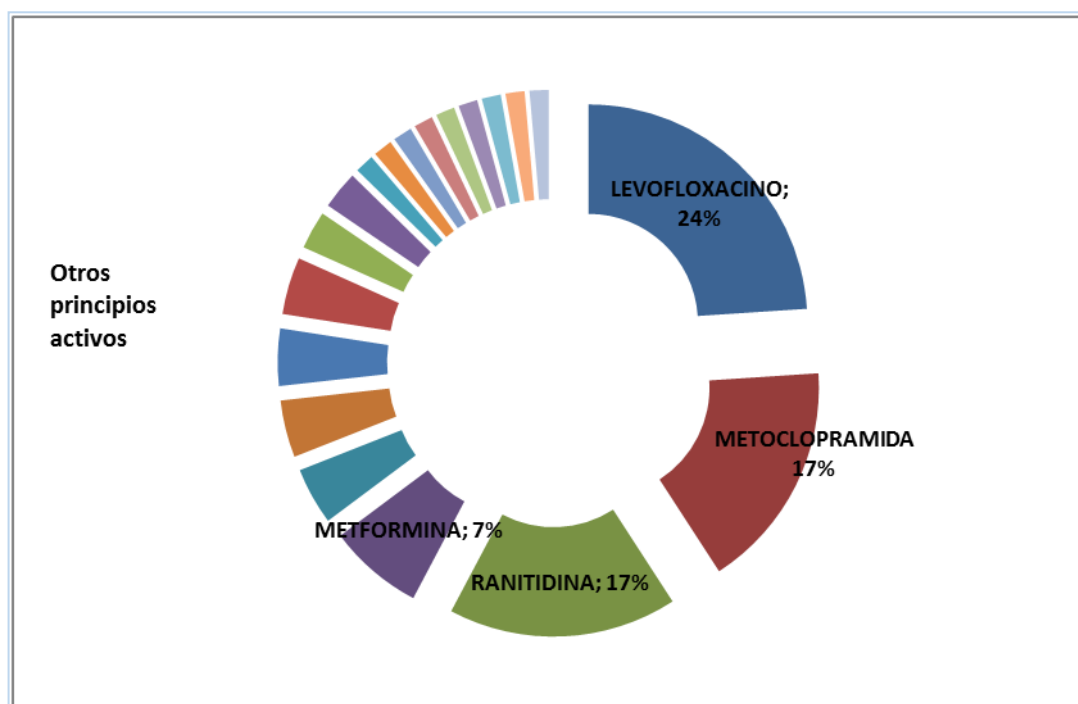


Figura 24. Distribución de las intervenciones. Principios activos principales Periodo 0.

A lo largo del periodo 0 las intervenciones afectaron a pacientes en cuyo diagnóstico se encontraban implicados principalmente el sistema cardiovascular, aparato respiratorio y aparato digestivo. Figura 25.

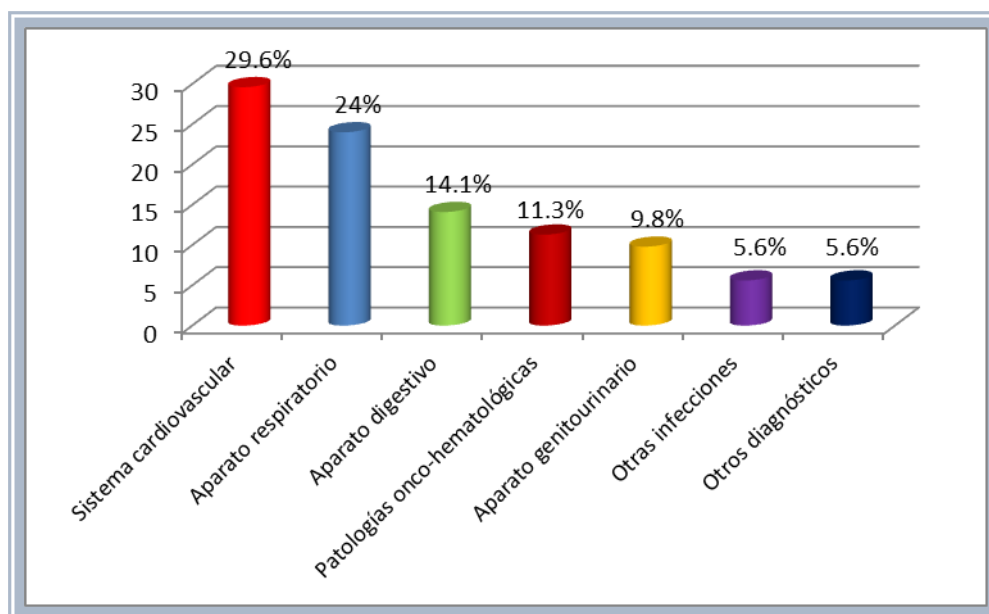


Figura 25. Distribución de intervenciones (%) en función del sistema Periodo 0.

De las 71 intervenciones realizadas ,46 (64,8%) se realizaron en los principios activos seleccionados.

### **5.1.2. PERIODO 1 (octubre 2010- febrero 2011).**

Se trata del periodo de inicio de la implantación de la herramienta SONAR. Un total de 4215 pacientes fueron candidatos a intervención, de los cuales se realizó intervención en 158 pacientes. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 32.

El número total de intervenciones fue de 229. Más del 50% de las intervenciones se distribuyeron de la siguiente manera: el 24,9%(57) se llevaron a cabo en el levofloxacin, seguido de simvastatina 7,42%(17) y ácido acetilsalicílico 6,55%(15), ranitidina con un 6,55%(15), enoxaparina y metoclopramida 5,68%(13) cada uno de ellos. Tabla 34 y figura 26.

PRINCIPIO ACTIVO	Nº INTERVENCIONES
LEVOFLOXACINO	57
SIMVASTATINA	17
ACETILSALICILICO ACIDO	15
RANITIDINA	15
ENOXAPARINA	13
METOCLOPRAMIDA	13
AMOXICILINA + AC CLAVULANICO	11
DEXKETOPROFENO	7
ESPIRONOLACTONA	7
ALOPURINOL	6
METFORMINA	6
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	5
CEFAZOLINA	4
CIPROFLOXACINO	4
DEXCLORFENIRAMINA	4
ATENOLOL	3
ENALAPRIL	3
FLUCONAZOL	3
LOSARTAN	3
COLCHICINA	2
DIGOXINA	2
FENTANILO	2
MAGNESIO LACTATO	2
MEROPENEM	2
POTASIO CLORURO	2
SODIO BICARBONATO	2
TRIMETOPRIM + SULFAMETOXAZOL	2
VALPROICO ACIDO	2
ACETAZOLAMIDA	1
CEFTAZIDIMA	1
ERTAPENEM	1
ETAMBUTOL	1
GLICLAZIDA	1
KETOROLACO	1
LORAZEPAM	1
METAMIZOL MAGNESICO	1
NAPROXENO	1
POLISTIRENSULFONATO CALCICO	1
TACROLIMUS	1
TAMSULOSINA	1
TEICOPLANINA	1
TRAMADOL	1
VERAPAMILO	1

Tabla 34. Distribución de intervenciones por principio activo Periodo 1.

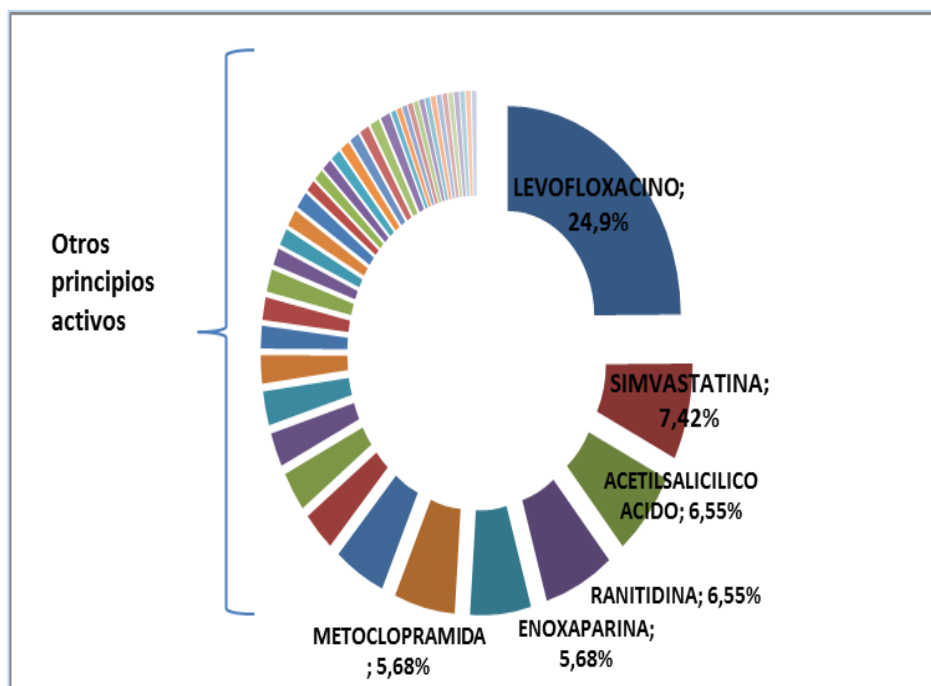


Figura 26. Distribución de las intervenciones. Principios activos principales Periodo 1.

A lo largo del periodo 1 las intervenciones afectaron a pacientes en cuyo diagnóstico se encontraban implicados principalmente el aparato respiratorio, el sistema cardiovascular y aparato genitourinario. Figura 27.

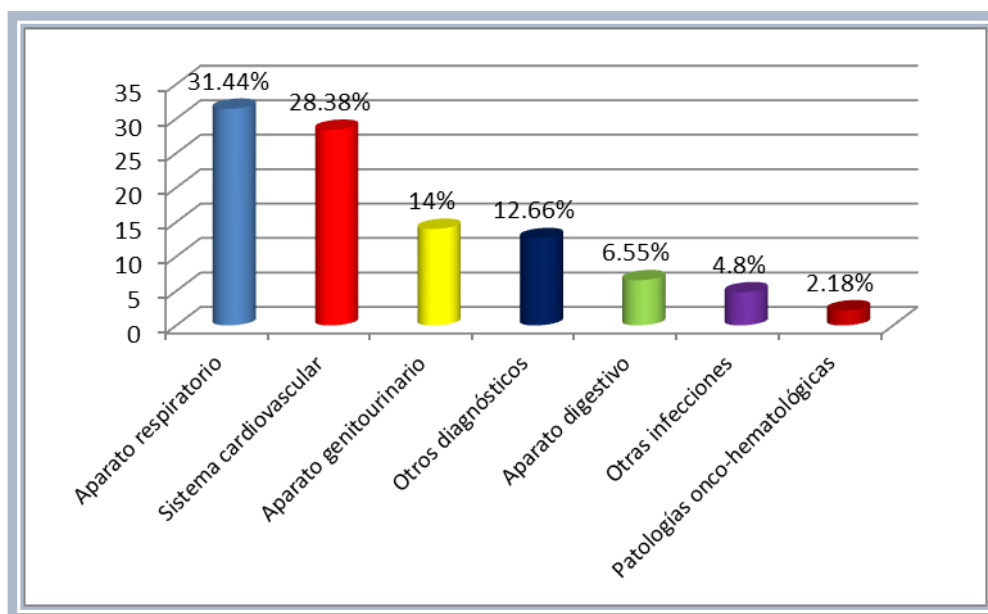
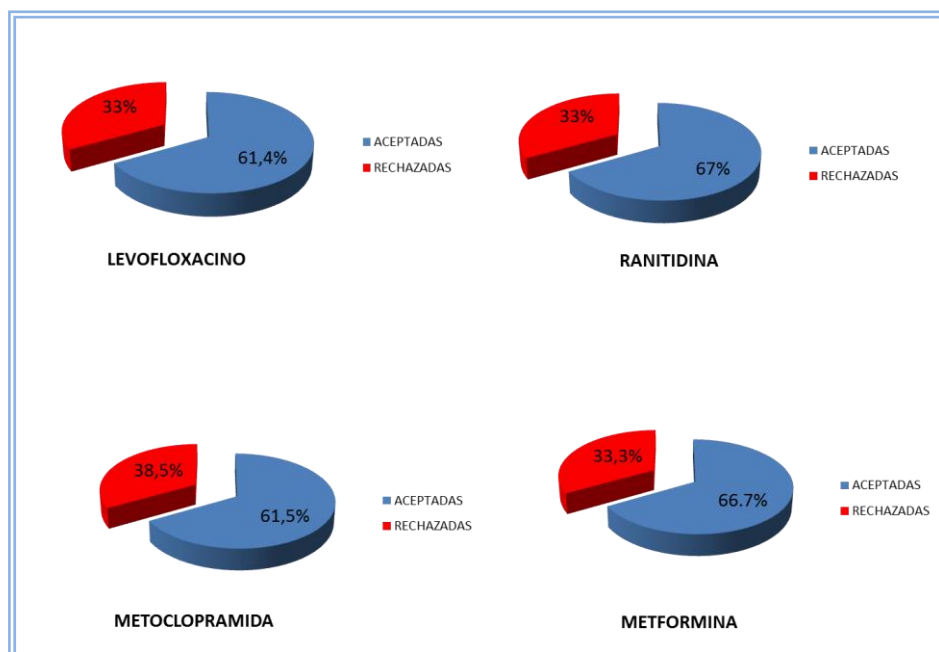


Figura 27. Distribución de intervenciones (%) en función del sistema Periodo 1.

De las 229 intervenciones realizadas el 47,6%(109) fueron intervenciones aceptadas mientras que el 52,4% (120) se clasificaron como rechazadas. 91(39,7%) intervenciones se realizaron en



los principios activos seleccionados. La distribución del grado de aceptación por principio activo se muestra en la figura 28.



*Figura 28. Distribución del grado de aceptación de las intervenciones en los principios activos seleccionados. Periodo 1.*

### **5.1.3. PERIODO 2 (octubre 2011- febrero 2012).**

Se trata del periodo un año después de la implantación de la herramienta SONAR. Un total de 4317 pacientes fueron candidatos a intervención, de los cuales se realizó intervención en 75 pacientes. Las características de los pacientes se muestran en la tabla 32.

El número total de intervenciones fue de 96. Más del 50% de las intervenciones se distribuyeron de la siguiente manera: el 30,2%(29) se llevaron a cabo en el levofloxacin, seguido de dexketoprofeno 7,3%(7), espironolactona, piperacilina/tazobactam y ranitidina con un 6,25%(6) cada uno de ellos. Tabla 35 y figura 29.

PRINCIPIO ACTIVO	Nº INTERVENCIONES
LEVOFLOXACINO	29
DEXKETOPROFENO	7
ESPIRONOLACTONA	6
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	6
RANITIDINA	6
AMOXICILINA + AC CLAVULANICO	5
METOCLOPRAMIDA	5
ENOXAPARINA	4
CIPROFLOXACINO	3
FLUCONAZOL	3
LOSARTAN	3
SIMVASTATINA	3
CEFTAZIDIMA	2
CLARITROMICINA	2
METFORMINA	2
POLISTIRENSULFONATO CALCICO	2
ACETAZOLAMIDA	1
ALOPURINOL	1
AMIKACINA	1
ATENOLOL	1
ENALAPRILLO	1
HIDROXIZINA	1
TRAMADOL	1
TRIMETOPRIM + SULFAMETOXAZOL	1

Tabla 35. Distribución de intervenciones por principio activo Periodo 2.

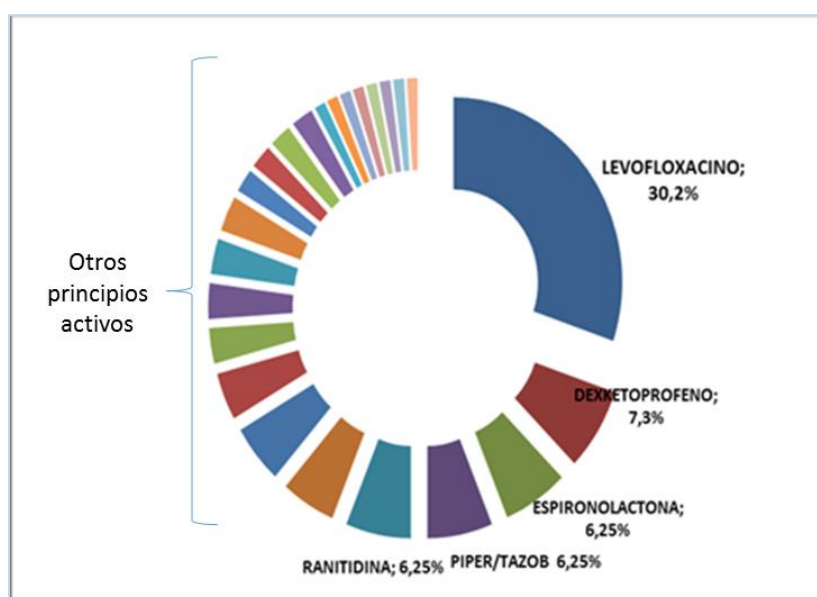
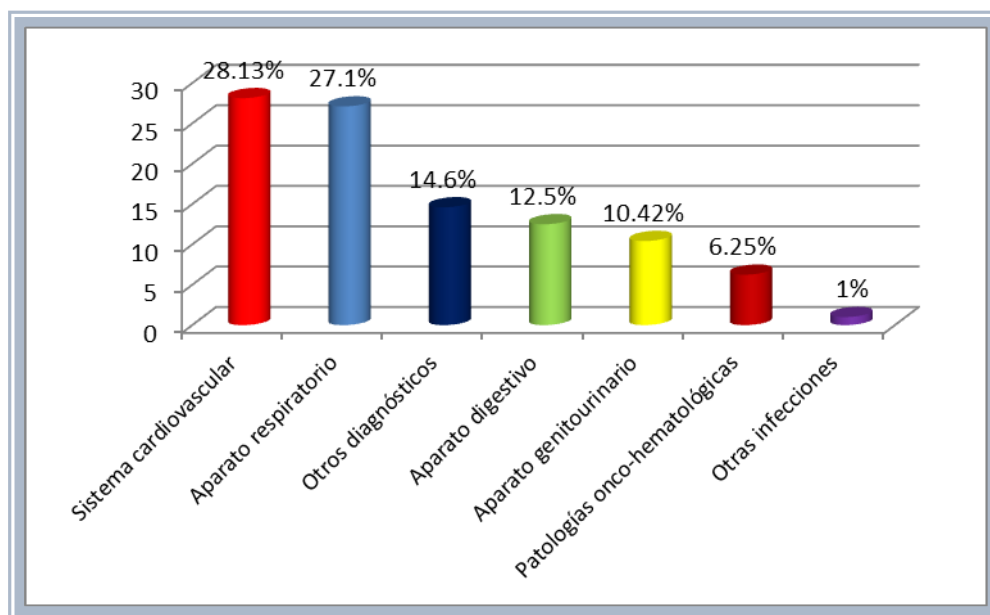


Figura 29. Distribución de las intervenciones. Principios activos principales Periodo 2.

A lo largo del periodo 2 las intervenciones afectaron a pacientes en cuyo diagnóstico se encontraban implicados principalmente el sistema cardiovascular, el aparato respiratorio y aparato digestivo. Figura 30.



*Figura 30. Distribución de intervenciones (%) en función del sistema. Periodo 2.*

De las 96 intervenciones realizadas el 77,1%(74) fueron intervenciones aceptadas mientras que el 22,9% (22) se clasificaron como rechazadas. 42(43,75%) intervenciones se realizaron en los principios activos seleccionados. La distribución del grado de aceptación por principio activo se muestra en la figura 31.

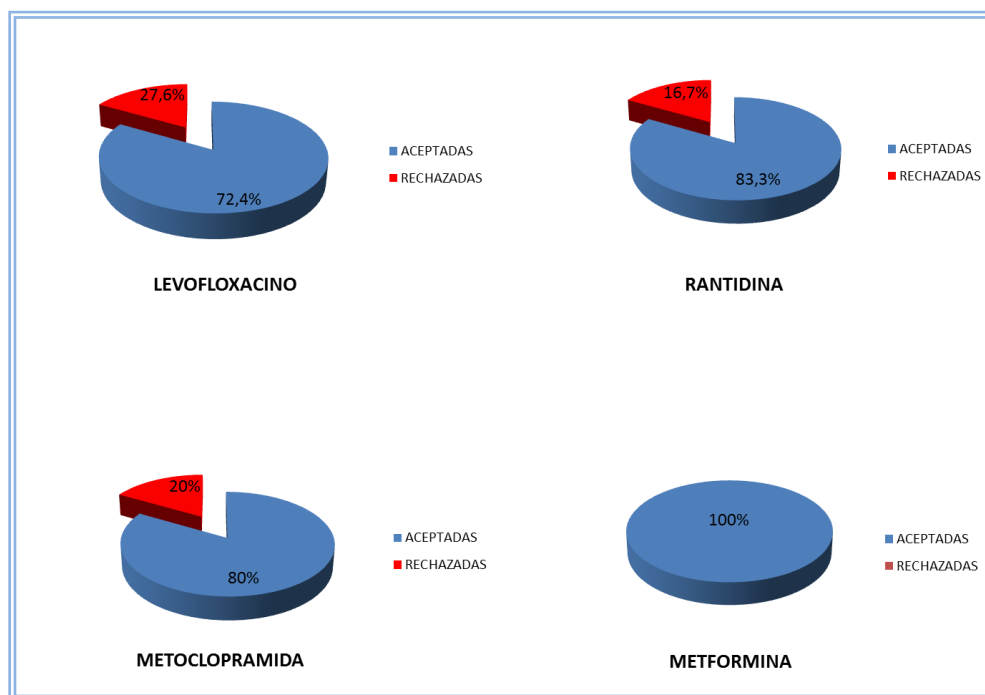


Figura 31. Distribución del grado de aceptación de las intervenciones en los principios activos seleccionados. Periodo 2.

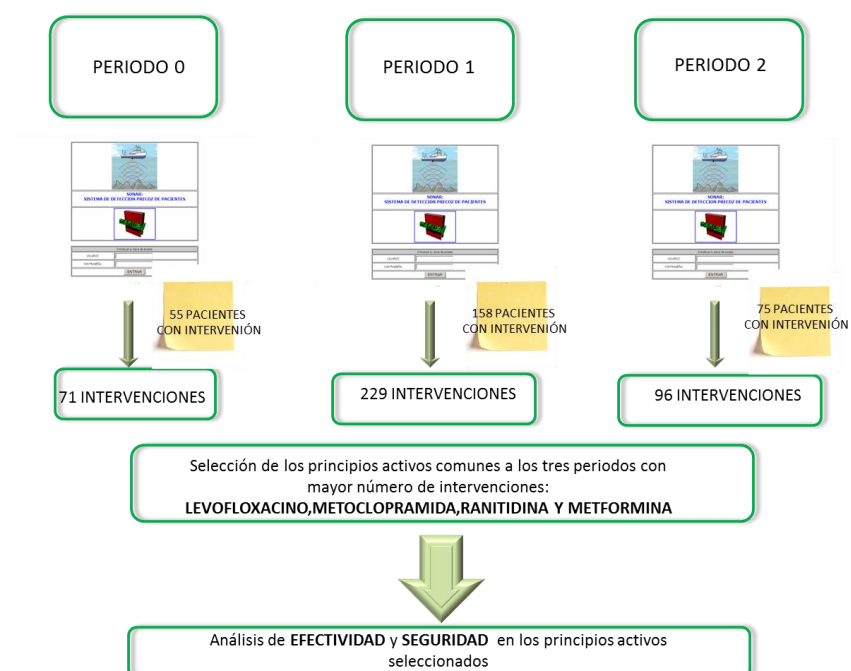


Figura 32. Resultados aplicación SONAR por periodo.

## 5.2. INTERVENCIONES NO EVALUABLES.

Durante el análisis de los parámetros de efectividad y seguridad ciertas intervenciones se consideraron no evaluables, es decir pacientes con intervención en los que por diversas causas (éxitus, cambios de tratamiento, duraciones de tratamiento demasiado cortas etc.) la evaluación de los parámetros fijados no era oportuna. A continuación, se exponen las intervenciones no evaluables por periodo y principio activo. Tabla 36,37 y 38.

Periodo 0			
	Nº Intervenciones	Evaluables	No evaluables
<b>Levofloxacino</b>	17	12	5
<b>Metoclopramida</b>	12	11	1
<b>Ranitidina</b>	12	5	7
<b>Metformina</b>	5	5	0

Tabla 36. Intervenciones no evaluables Periodo 0.

Periodo 1			
	Nº Intervenciones	Evaluables	No evaluables
<b>Levofloxacino</b>	57	47	10
<b>Metoclopramida</b>	13	11	2
<b>Ranitidina</b>	15	10	5
<b>Metformina</b>	6	4	2

Tabla 37. Intervenciones no evaluables Periodo 1.

Periodo 2			
	Nº Intervenciones	Evaluables	No evaluables
<b>Levofloxacino</b>	29	27	2
<b>Metoclopramida</b>	5	5	0
<b>Ranitidina</b>	6	6	0
<b>Metformina</b>	2	2	0

Tabla 38. Intervenciones no evaluables Periodo 1.

### 5.3. TIPO DE TOXICIDAD ENCONTRADA.

La toxicidad encontrada por principio activo en las intervenciones consideradas como evaluables en los tres periodos a estudio se describe a continuación:

- Levofloxacin (86 IF evaluables): 34% de reacciones adversas las cuales se distribuyen en: un 14%(12) elevación de la Cr en sangre, un 10%(9) trastornos del sistema nerviosos central (la intensificación de cefalea y la aparición de convulsiones), en un 5% se produjo elevación de transaminasas, en un 3% diarrea y en un 2% reacciones de hipersensibilidad.
- Metoclopramida (27 IF evaluables): 6% de reacciones adversas relacionadas con la aparición de reacciones extrapiramidales.
- Ranitidina (21 IF evaluables): 33% de reacciones adversas las cuales se distribuyen en: un 14%(3) experimentó elevación de transaminasas y un 19%(4) trastornos del sistema nerviosos central (síndrome confusional y alucinaciones).
- Metformina (11 IF evaluables) 27% de reacciones adversas las cuales se distribuyen en: un 18%(2) trastornos gastrointestinales (náuseas y vómitos) y un 9%(1) acidosis láctica.

### 5.4. ANÁLISIS DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.

Se procedió a evaluar la efectividad y seguridad de las intervenciones en los principios activos seleccionados (se calculó la media y desviación estándar de los valores obtenidos de la aplicación del score). El análisis se dividió en varios pasos:

- **Paso 1: ¿Existen diferencias significativas, tanto en efectividad como en seguridad, entre P1a vs P2a y entre P0 vs P1r vs P2r?**

La no existencia de diferencias significativas indicaría un comportamiento homogéneo por lo que la agrupación entre aceptadas y rechazadas podría considerarse correcta y serviría como punto de partida del resto del análisis.

Se aplicó el test estadístico de Mann-Whitney para muestras independientes con objeto de establecer la significación estadística de **P1a vs P2a**:

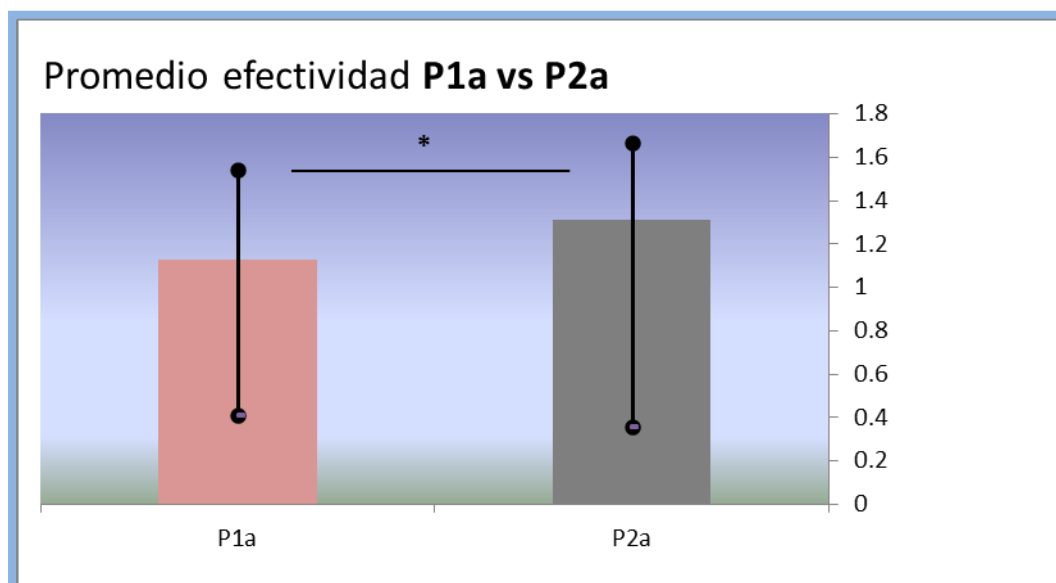


Figura 33. Promedio de Efectividad (según score) *P1a vs P2a*. \* $p < 0.05$ .

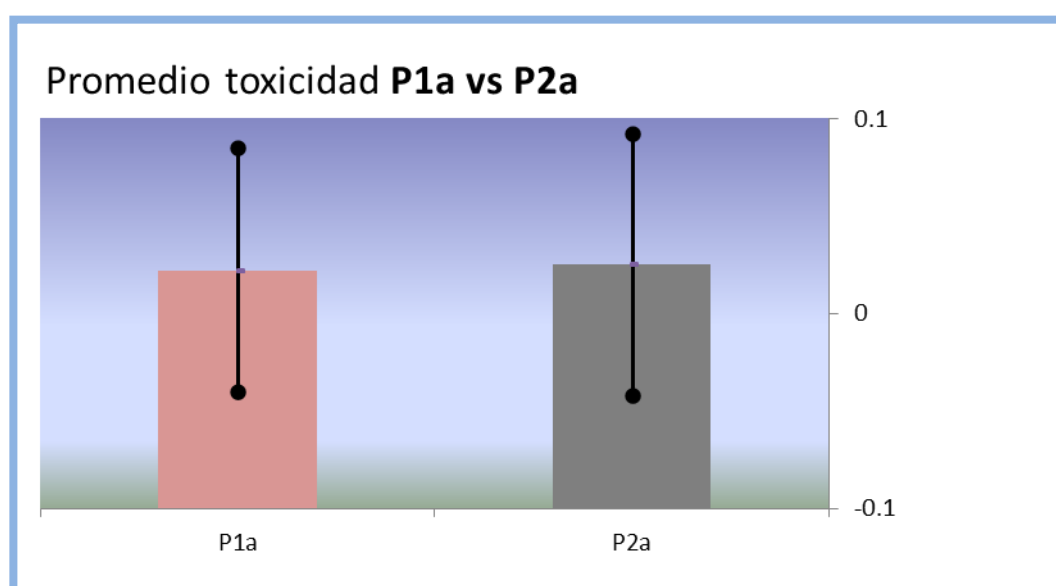


Figura 34. Promedio toxicidad (según score) *P1a vs P2a*.  $p = 0,826$  (no existen diferencias significativas).

Entre P1a vs P2a existen diferencias significativas en lo que a efectividad se refiere, mientras que en el análisis de la seguridad las diferencias no son significativas. Se considera oportuno asumir las diferencias en efectividad (a pesar de una posible pérdida de potencia estadística) al ser la seguridad un punto clave en nuestro análisis.

Se aplicó el test estadístico de Kruskal-Wallis para muestras independientes con objeto de establecer la significación estadística de **P0 vs P1r vs P2r**.

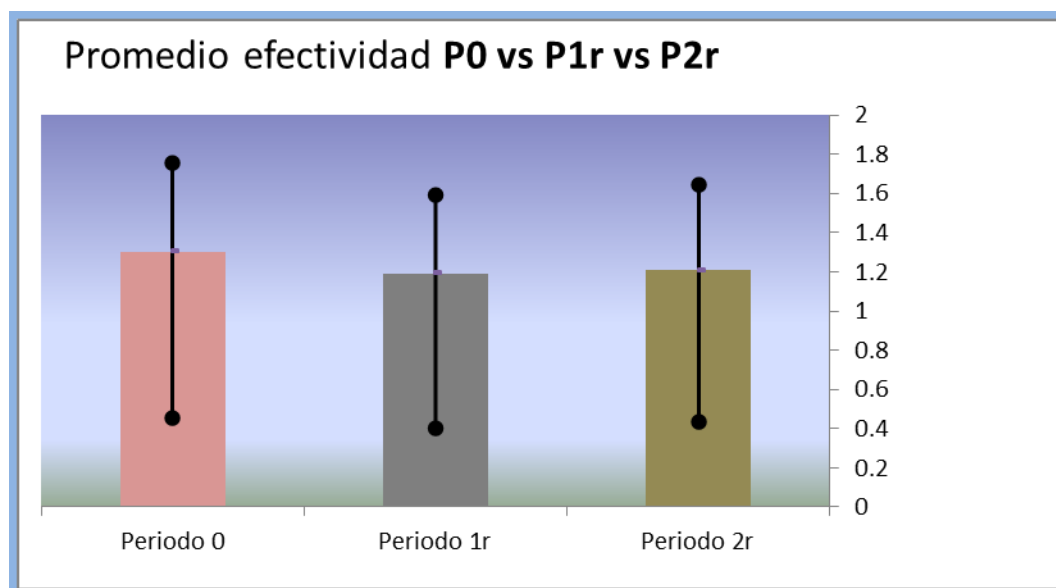


Figura 35. Promedio efectividad (según score) **P0 vs P1r vs P2r**.  $p=0,623$  (no existen diferencias significativas).

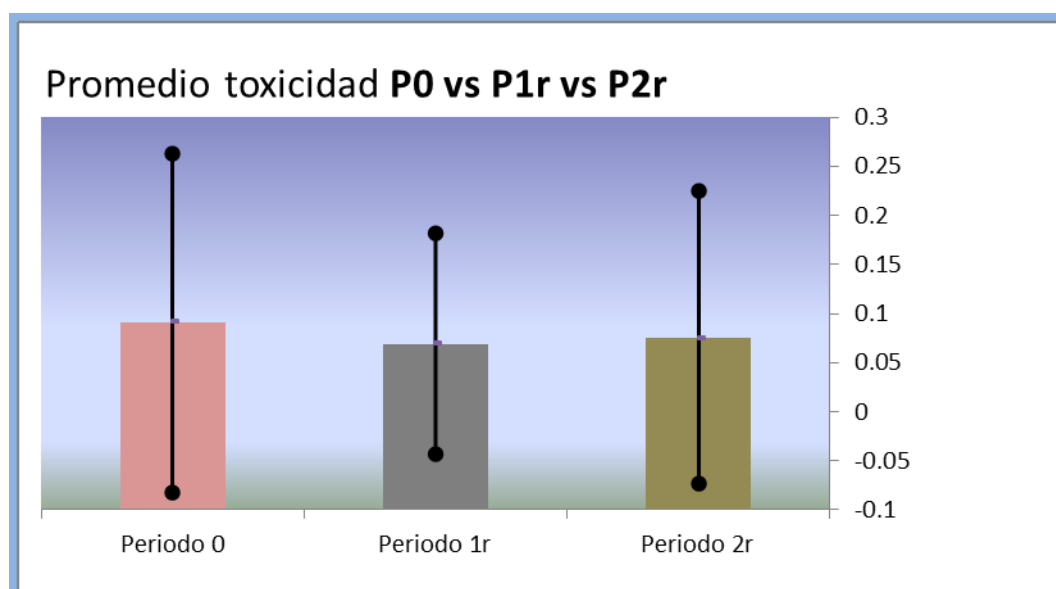


Figura 36. Promedio toxicidad (según score) **P0 vs P1r vs P2r**.  $p=0,985$  (no existen diferencias significativas).



Entre **P0 vs P1r vs P2r** no existen diferencias significativas ni en efectividad ni en seguridad, por lo que se considera que los grupos son homogéneos y por lo tanto la agrupación adecuada.

- **Paso 2: Análisis de efectividad y seguridad de manera global en los principios activos seleccionados.**

Se aplicó el test estadístico de Mann-Whitney para muestras independientes con objeto de establecer la significación estadística de manera global entre intervenciones aceptadas y rechazadas:

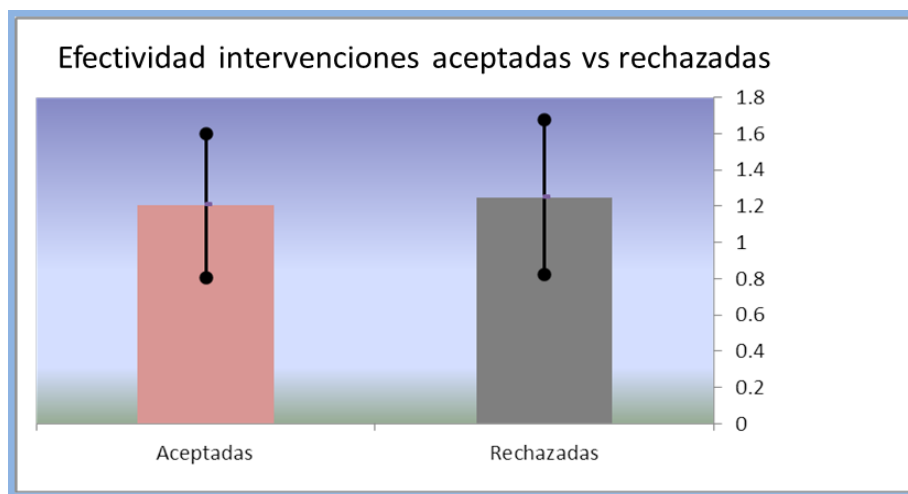


Figura 37. Promedio de efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas de manera global.  $p=0,492$ (no existen diferencias significativas).

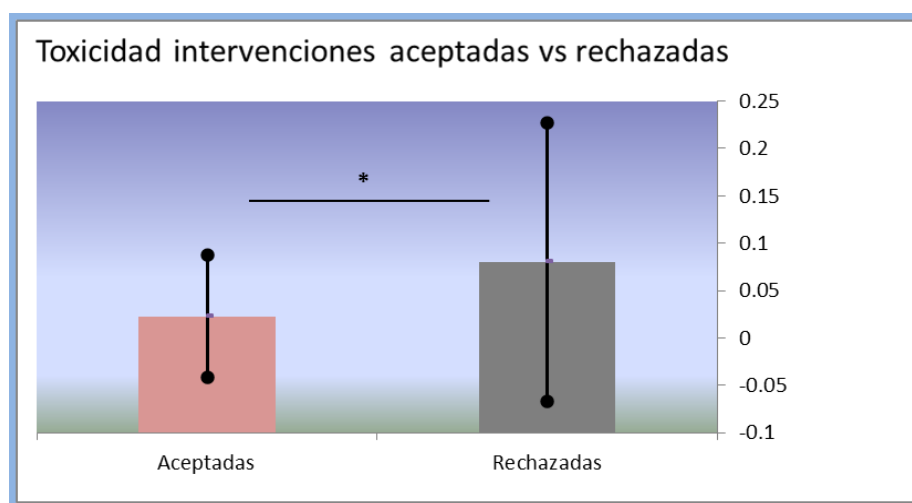


Figura 38. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas de manera global.  $*p<0,05$

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, se observa una reducción estadísticamente significativa de la toxicidad en las intervenciones aceptadas vs las rechazadas.

- **Paso 3: ¿En qué principios activos las intervenciones son más relevantes desde el punto de vista clínico?**

La herramienta ha demostrado ser útil, de manera global, en la reducción de la toxicidad o aumento de la seguridad, el siguiente paso a seguir es la realización del mismo análisis en cada uno de los principios activos seleccionados.

Se aplicó el test estadístico de Mann-Whitney para muestras independientes con objeto de establecer la significación estadística entre intervenciones aceptadas y rechazadas realizadas en:

- ✓ Levofloxacin (n aceptadas=47, n rechazadas=39):

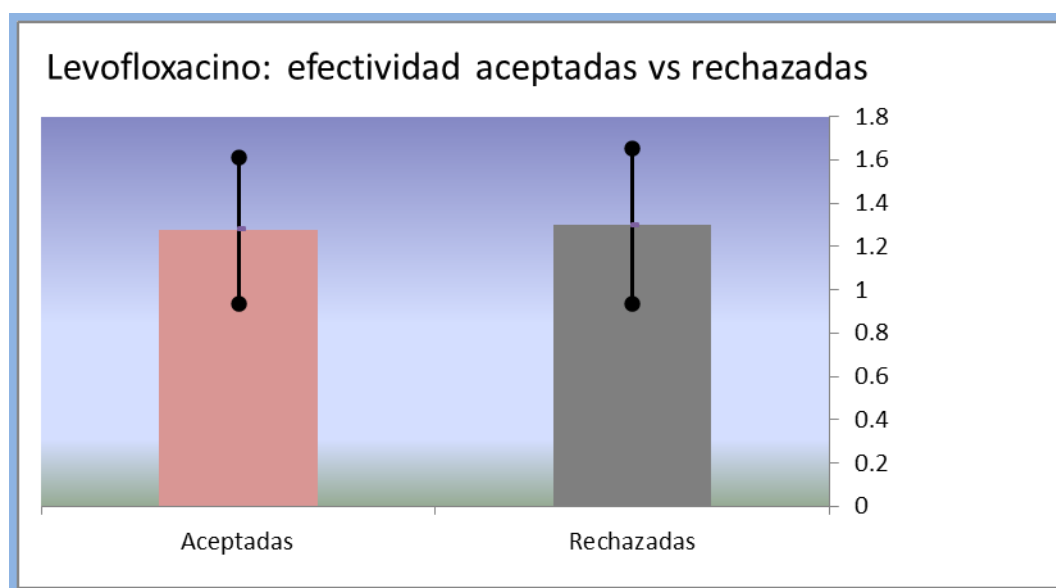


Figura 39. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas con levofloxacin.  $p=0,845$ (no existen diferencias significativas).

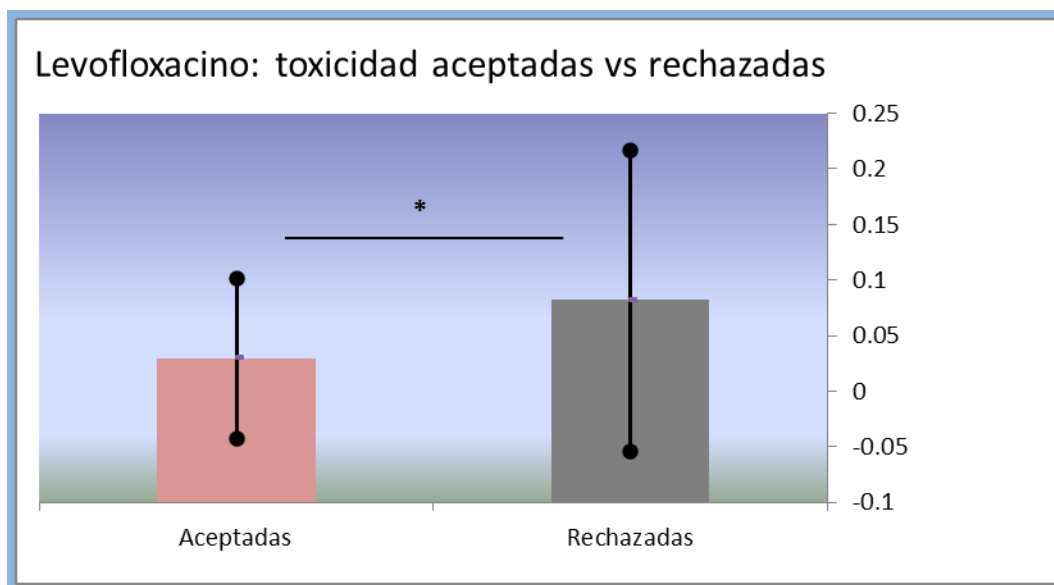


Figura 40. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas con levofloxacin.  
 $*p < 0,05$ .

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, la toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas (diferencias estadísticamente significativas).

✓ Metoclopramida (n aceptadas=14, n rechazadas=13):

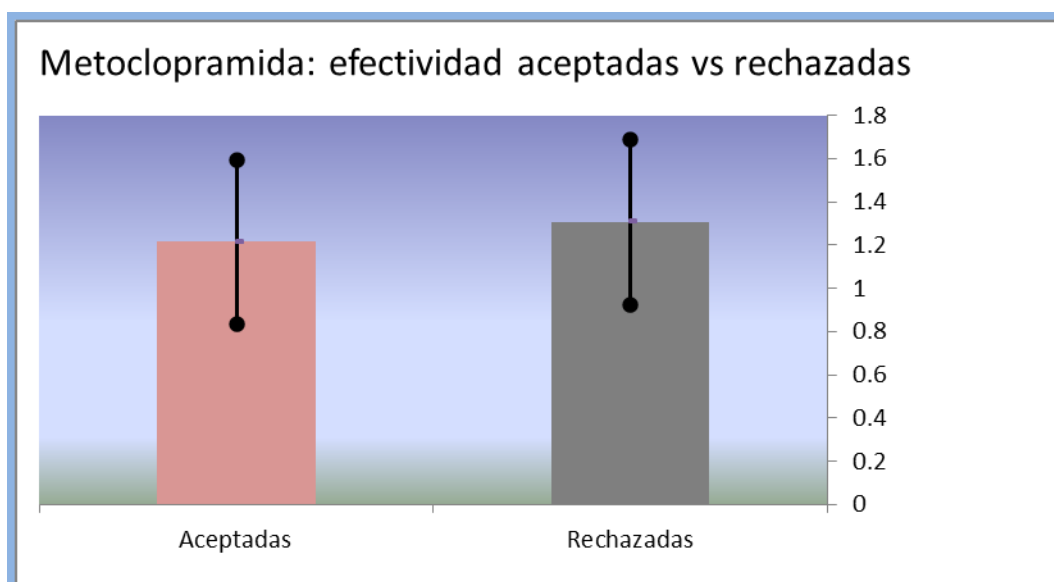


Figura 41. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas con metoclopramida.  
 $p = 0,519$  (no existen diferencias significativas).

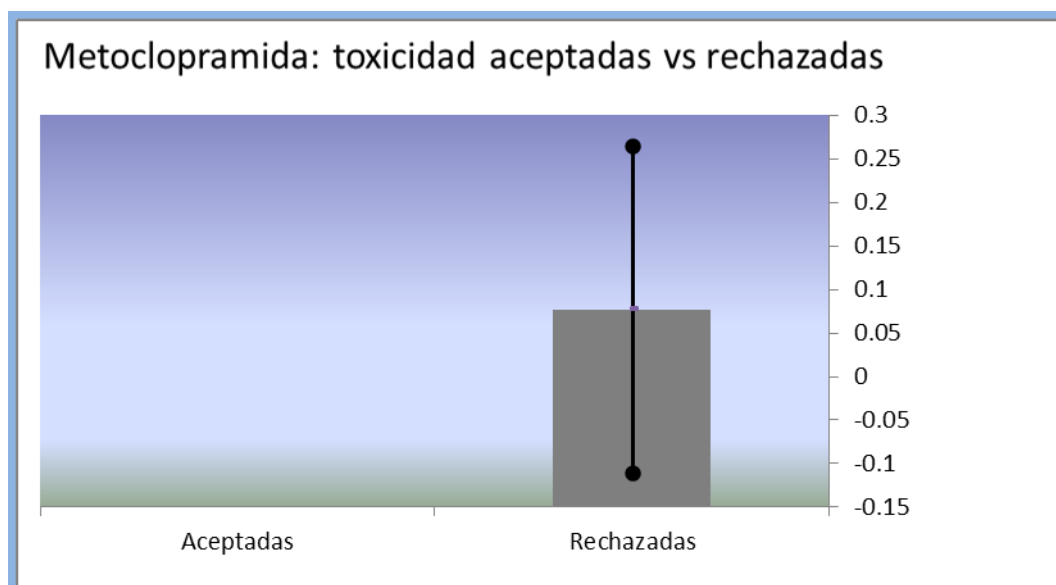


Figura 42. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas con metoclopramida.  $p=0,519$  (no existen diferencias significativas).

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, la toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas (No existen diferencias estadísticamente significativas).

✓ Ranitidina (n aceptadas=13, n rechazadas=8):

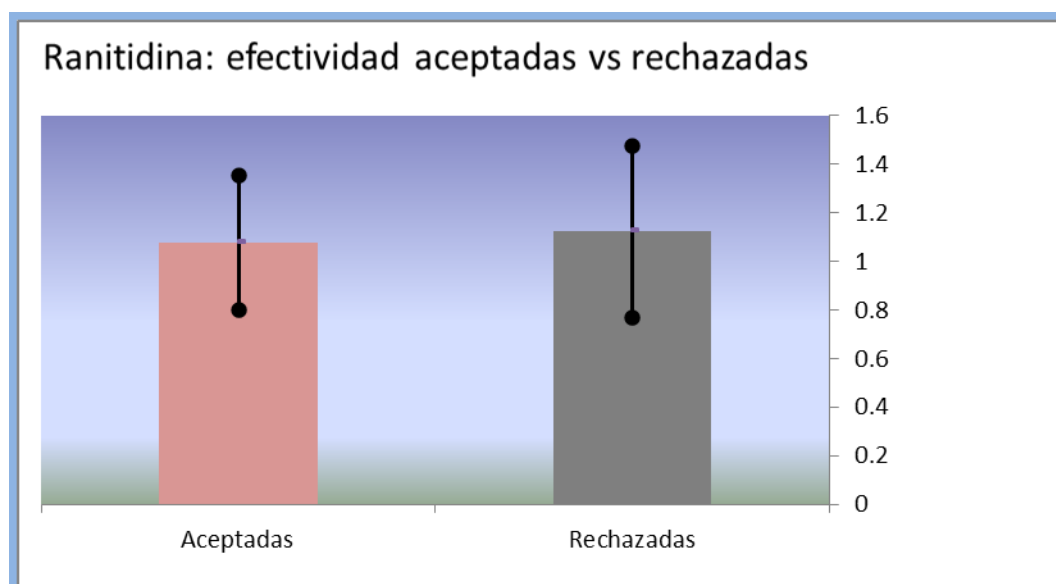


Figura 43. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas con ranitidina.  $p=0,860$  (no existen diferencias significativas).

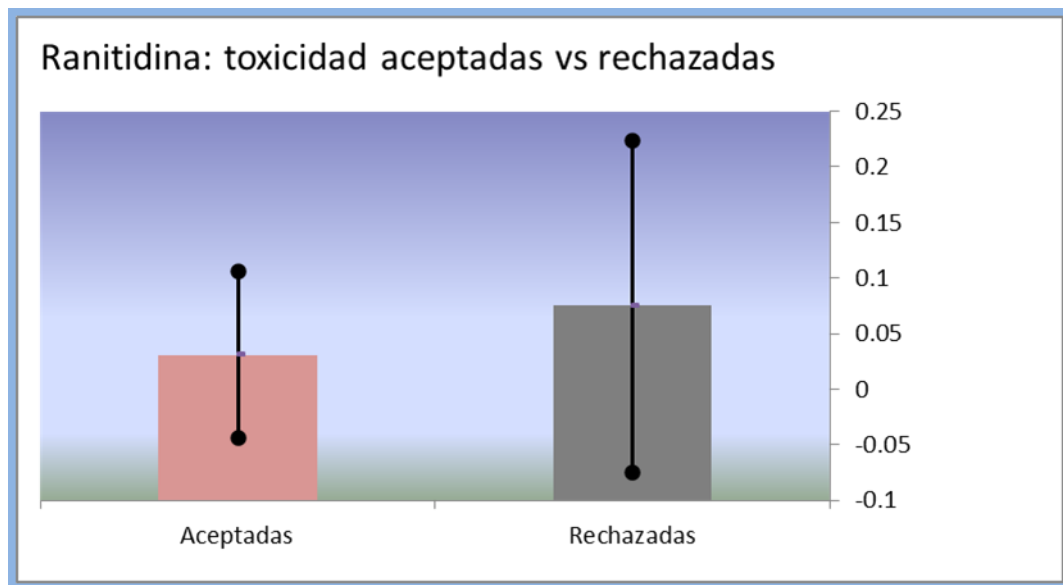


Figura 44. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas con ranitidina.  $p=0,697$  (no existen diferencias significativas).

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, la toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas (No existen diferencias estadísticamente significativas).

✓ Metformina (n aceptadas=4, n rechazadas=7):

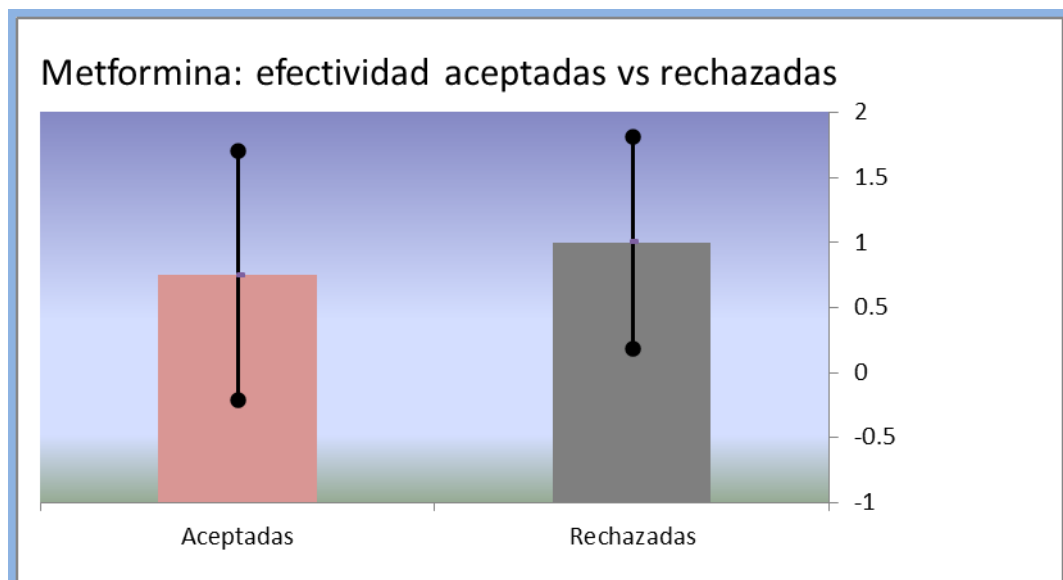


Figura 45. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas con metformina.  $p=0,648$  (no existen diferencias significativas).

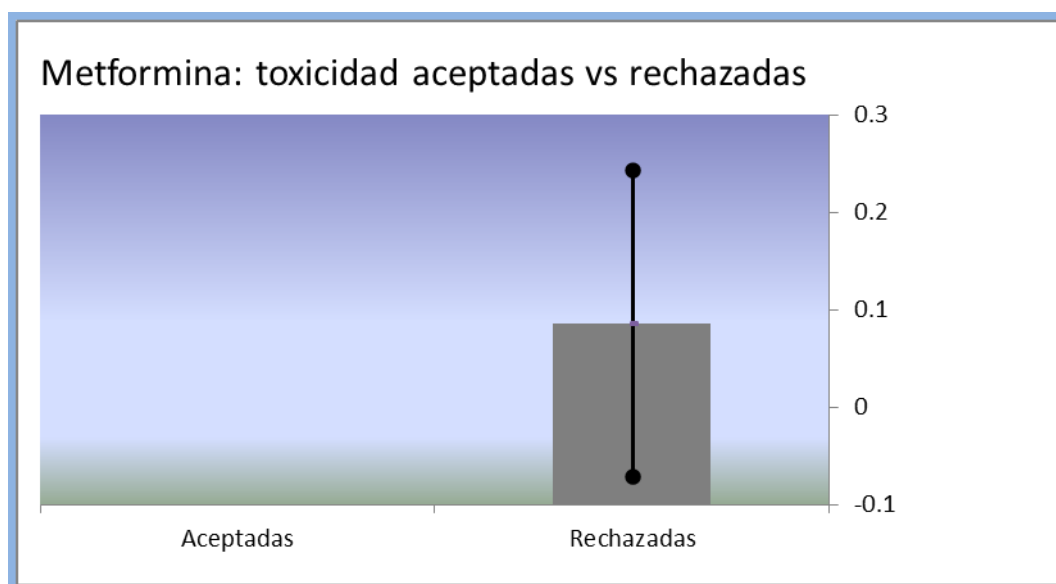


Figura 46. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas con metformina.  $p=0,527$  (no existen diferencias significativas).

No existen diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas en efectividad. La toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas (No existen diferencias estadísticamente significativas).

De una manera general, en los cuatro principios activos se mantiene la efectividad al realizar la comparación entre intervenciones aceptadas y rechazadas. El mantenimiento de la efectividad es algo que se espera a pesar de realizar un ajuste de dosis y /o intervalo posológico en el principio activo. En cuanto a la toxicidad, en todos los principios activos se observa una reducción de la toxicidad en las intervenciones aceptadas siendo significativa sólo en el caso del levofloxacin. Esto último puede ser debido a que al realizar el análisis por principio activo el tamaño muestral es muy pequeño lo que da lugar a una pérdida de potencia estadística, no obstante, el score apunta a una reducción de la toxicidad a pesar de no alcanzar la significación estadística.

- **Paso 4: ¿En qué sistemas las intervenciones son más relevantes desde el punto de vista clínico?**

El siguiente paso a seguir es la realización del mismo análisis en cada uno de los sistemas que engloban los diagnósticos de los pacientes en los que hemos realizado la intervención.

Se aplicó el test estadístico de Mann-Whitney para muestras independientes con objeto de establecer la significación estadística entre intervenciones aceptadas y rechazadas realizadas en pacientes cuyo diagnóstico se encontraba relacionado con el:

✓ Sistema cardiovascular (n aceptadas=26, n rechazadas=18):

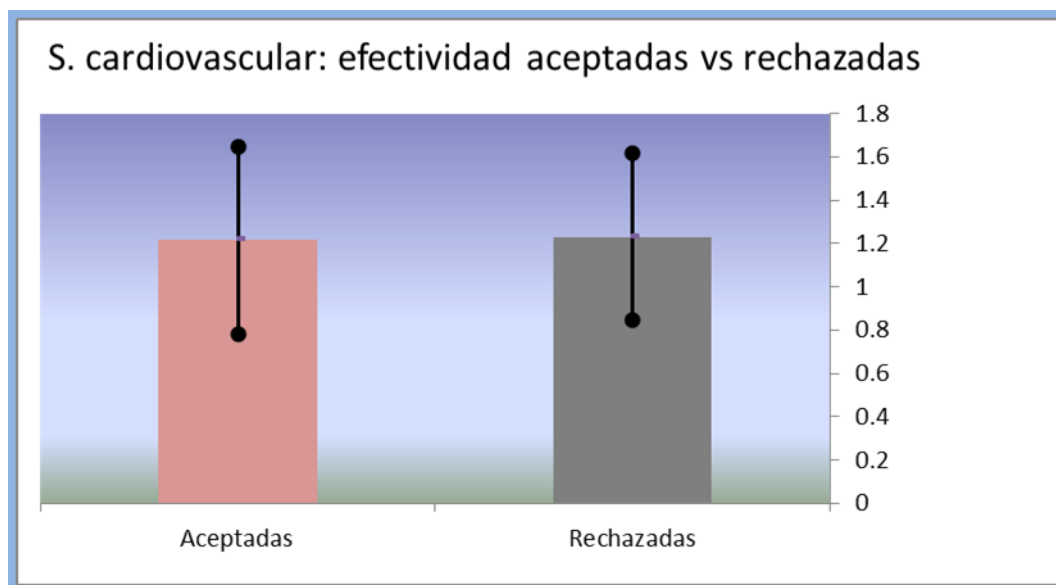


Figura 47. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas sistema cardiovascular.  $p=0,891$ (no existen diferencias significativas).

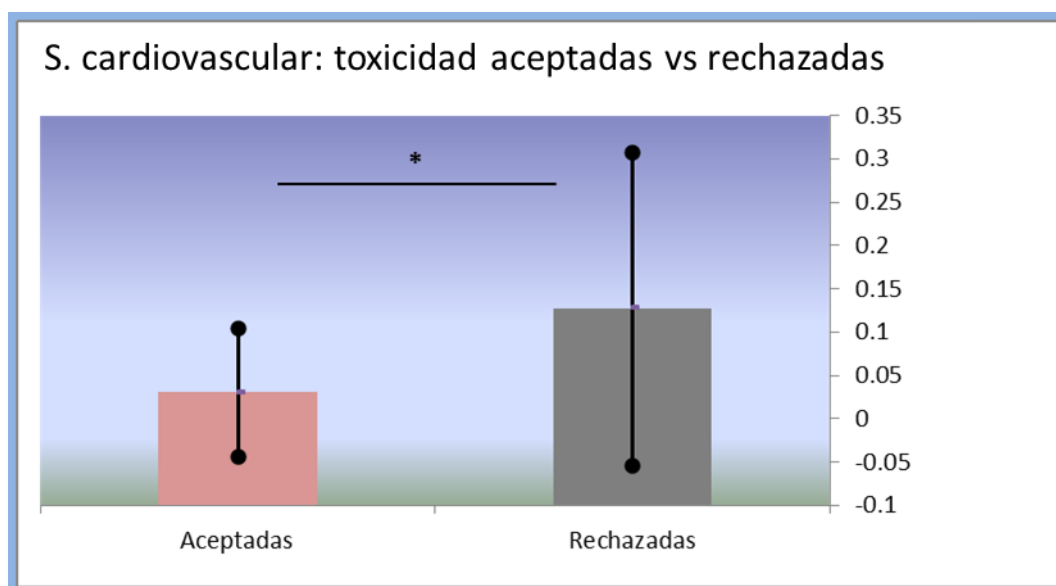


Figura 48. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas sistema cardiovascular.  $*p<0,05$ .

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, la toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas (diferencias estadísticamente significativas).

✓ Aparato digestivo (n aceptadas=4, n rechazadas=8):

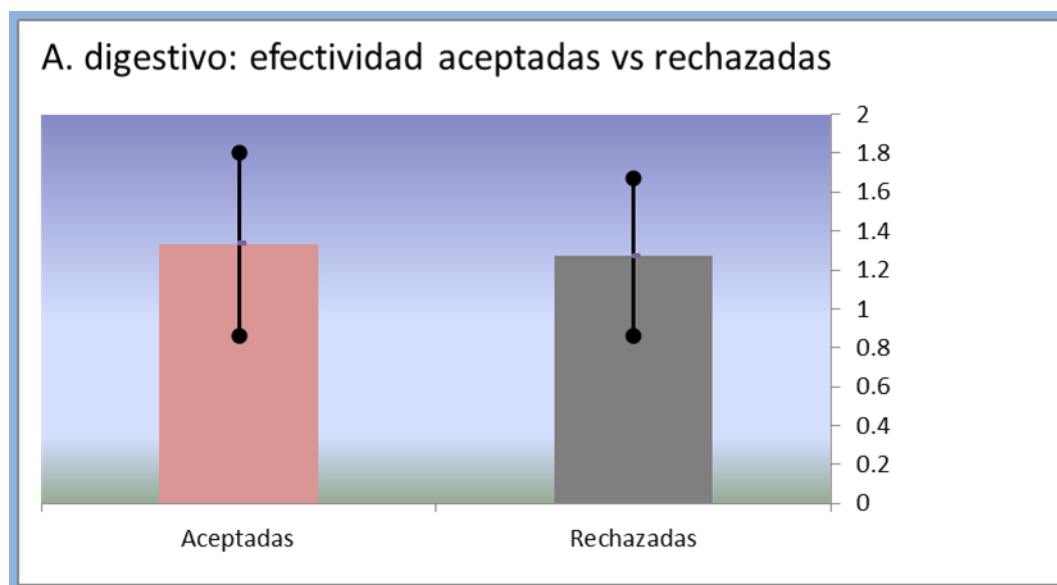


Figura 49. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato digestivo.  $p=0,808$  (no existen diferencias significativas)

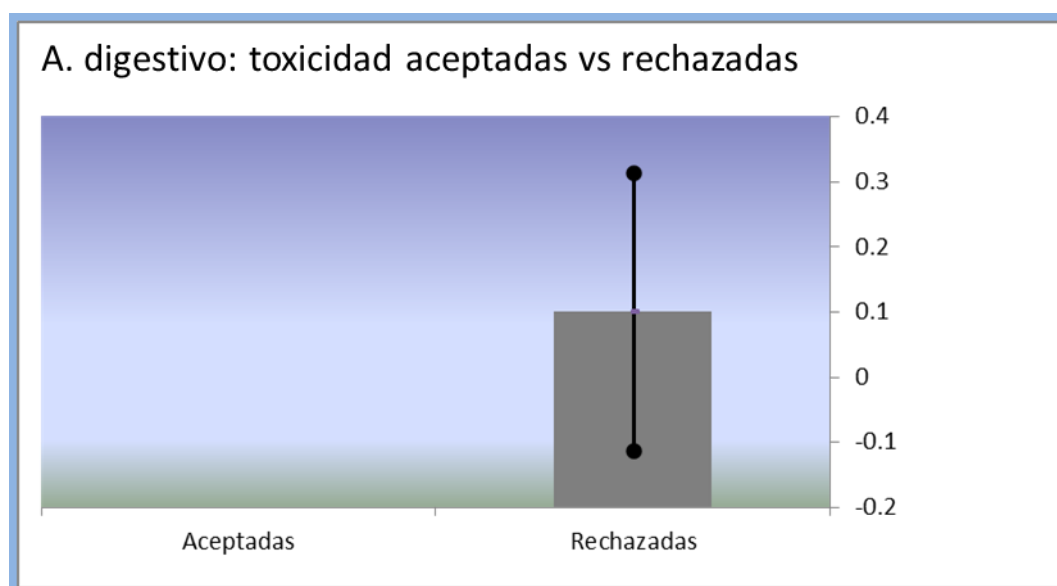


Figura 50. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato digestivo.  $p=0,570$  (no existen diferencias significativas).

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, no hay diferencias significativas ( $p=0,570$ ) en cuanto a la toxicidad, aunque se aprecia una tendencia a la reducción en el grupo de intervenciones aceptadas.



- ✓ Patologías onco-hematológicas (n aceptadas=1, n rechazadas=3):

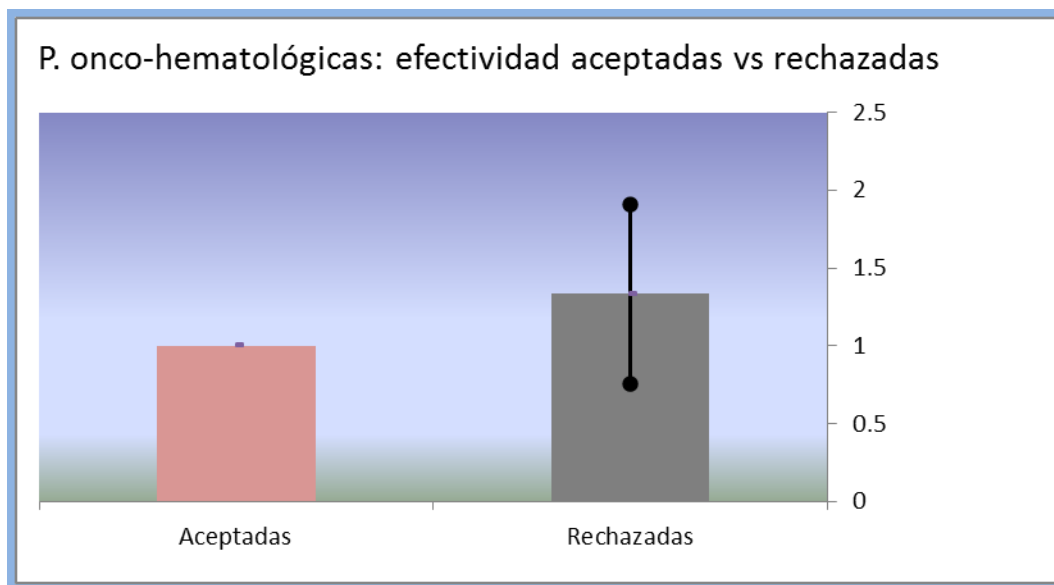


Figura 51. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas patologías onco-hematológicas.  $p=1$ (no existen diferencias significativas).

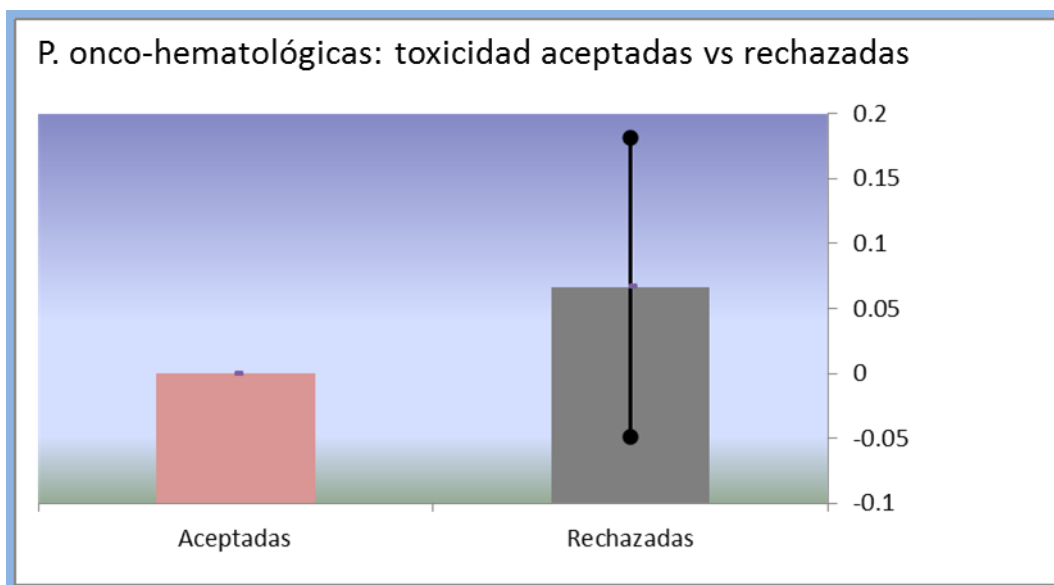


Figura 52. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas patologías onco-hematológicas.  $p=1$ (no existen diferencias significativas).

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, no hay diferencia significativa ( $p=1$ ) en cuanto a la toxicidad, aunque se aprecia una tendencia a la reducción en el grupo de intervenciones aceptadas.

✓ Aparato respiratorio (n aceptadas=30, n rechazadas=28):

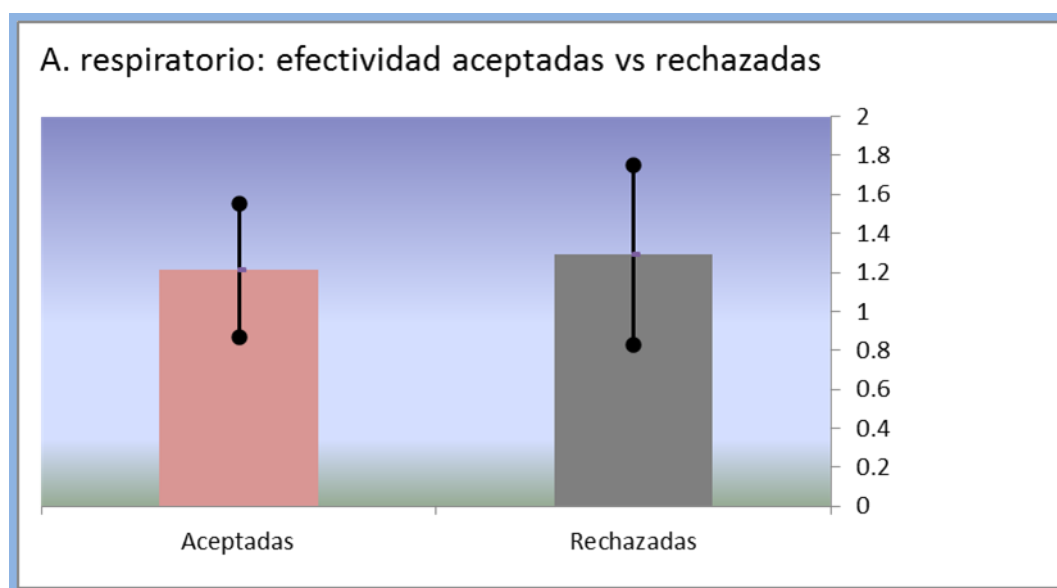


Figura 53. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato respiratorio.  $p=0,349$  (no existen diferencias significativas).

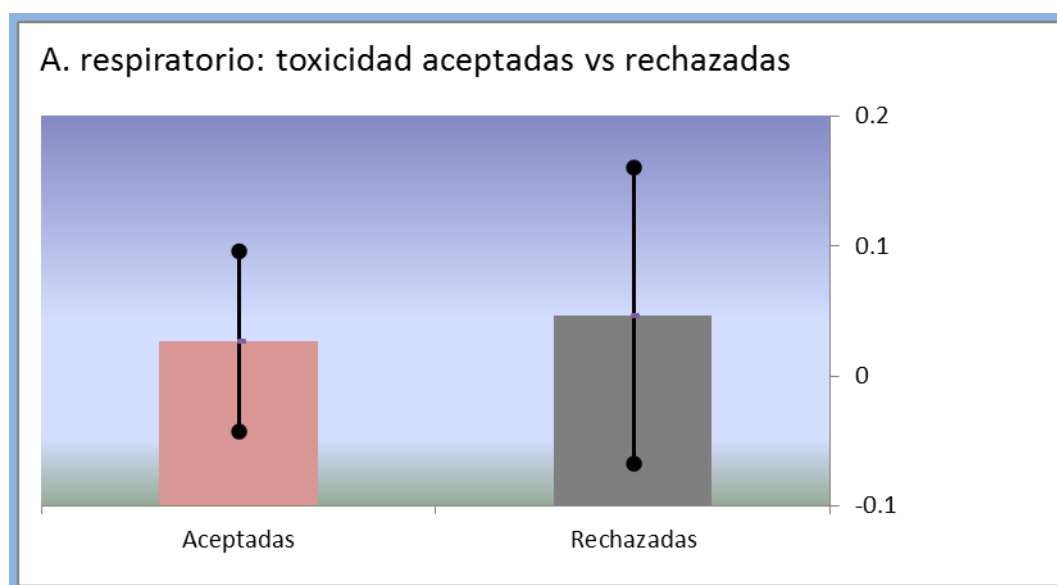


Figura 54. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato respiratorio.  $p=0,603$  (no existen diferencias significativas).

Tanto la efectividad como la toxicidad se muestran similares cuando se comparan las intervenciones aceptadas y rechazadas.

✓ Aparato genitourinario (n aceptadas=9, n rechazadas=6):

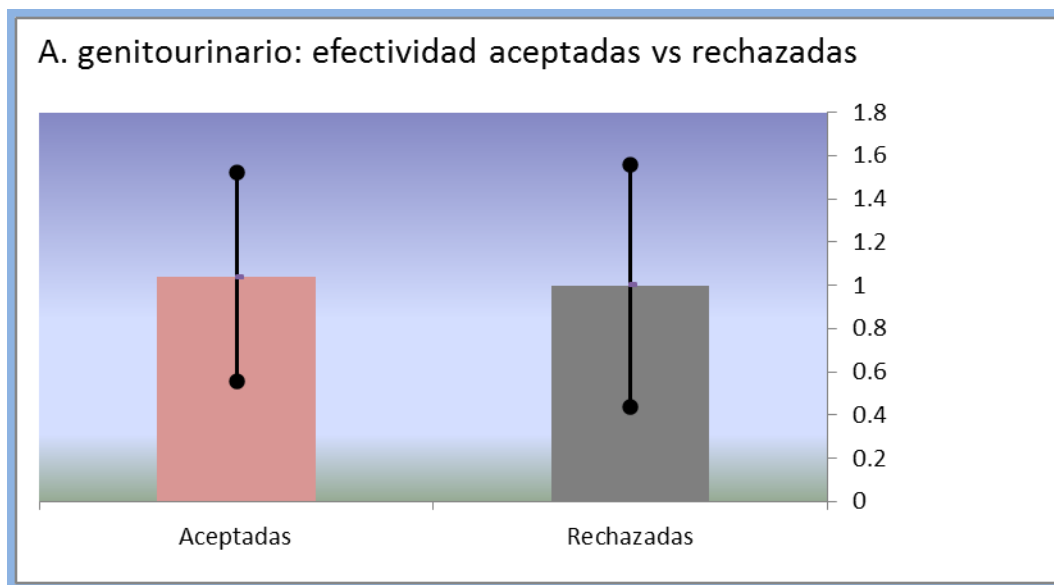


Figura 55. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato genitourinario.  $p=1$  (no existen diferencias significativas).

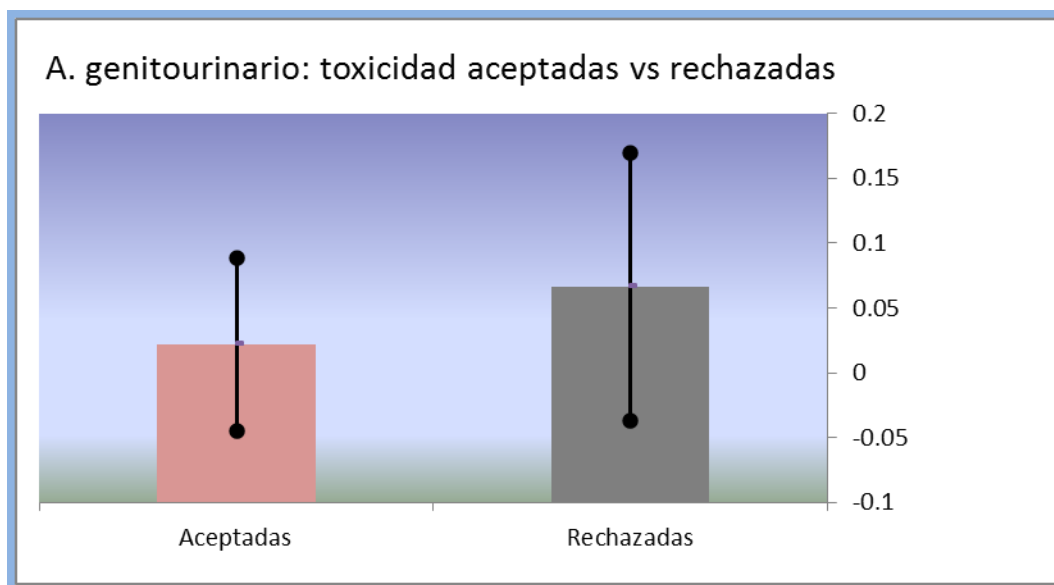
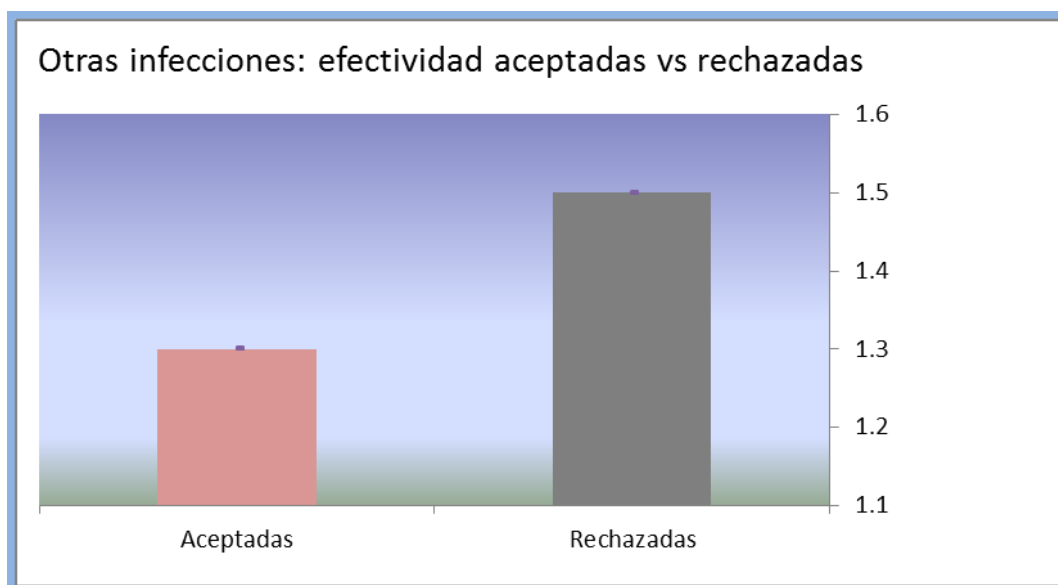


Figura 56. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas aparato genitourinario.  $p=0,529$  (no existen diferencias significativas).

Tanto la efectividad como la toxicidad se muestran similares cuando se comparan las intervenciones aceptadas y rechazadas.

✓ Otras infecciones que no engloban los sistemas/aparatos anteriores (n aceptadas=1, n rechazadas=1):



*Figura 57. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas otras infecciones.  $p=1$ (no existen diferencias significativas).*

En el caso de la toxicidad, los valores tanto de la media como la desviación estándar son igual a 0 en ambos grupos. ( $p= 1$ ).

Tanto la efectividad como la toxicidad se muestran similares cuando se comparan las intervenciones aceptadas y rechazadas.

- ✓ Otros posibles diagnósticos (n aceptadas=7, n rechazadas=3):

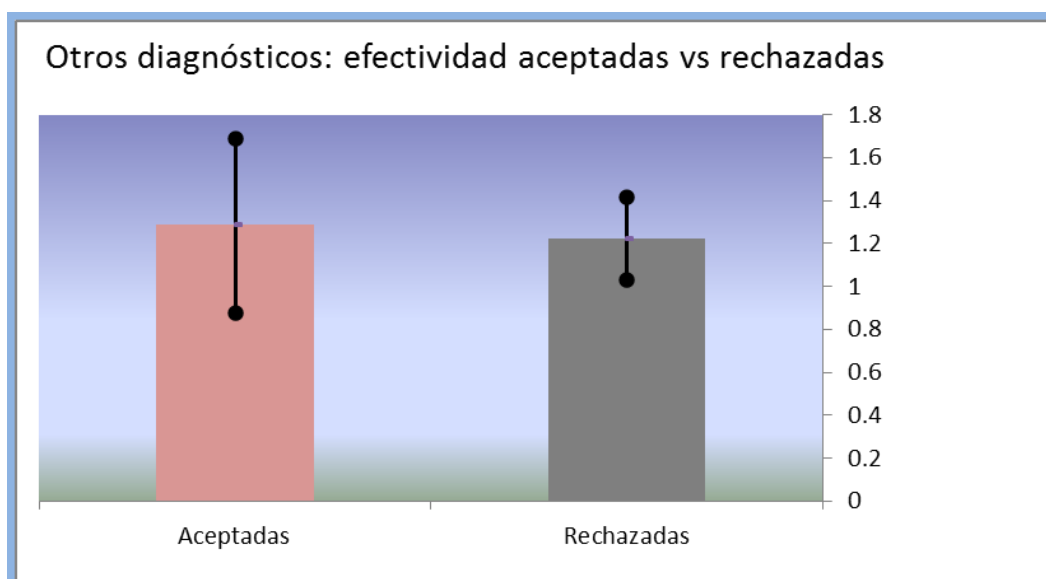


Figura 58. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas otros posibles diagnósticos.  $p=1$  (no existen diferencias significativas).

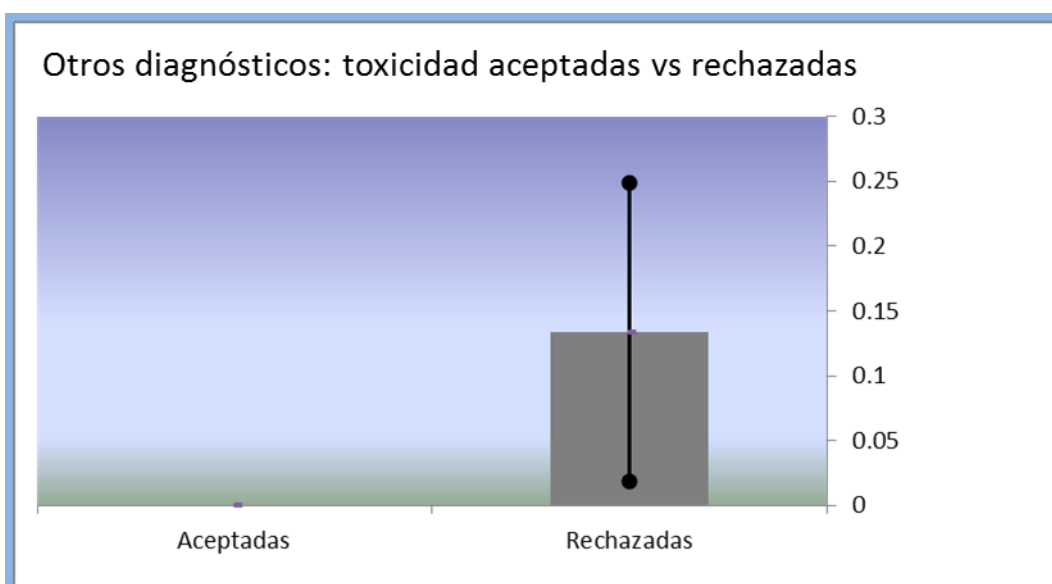


Figura 59. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas otros posibles diagnósticos.  $p=0,117$  (no existen diferencias significativas).

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, no hay diferencias significativas ( $p=0,117$ ) en cuanto a la toxicidad, aunque se aprecia una tendencia a la reducción en el grupo de intervenciones aceptadas.

De una manera general, en los siete sistemas/aparatos estudiados se mantiene la efectividad al realizar la comparación entre intervenciones aceptadas y rechazadas. En cuanto a la toxicidad, en todos los sistemas/aparatos se observa una reducción de la toxicidad en las intervenciones aceptadas sin embargo ésta ha sido estadísticamente significativa sólo en el caso del sistema cardiovascular.

- **Paso 5: En un análisis por sexo ¿dónde son más relevantes desde el punto de vista clínico las intervenciones?**

Se aplicó el test estadístico de Mann-Whitney para muestras independientes con objeto de establecer la significación estadística entre intervenciones aceptadas y rechazadas realizadas en mujeres y hombres:

- ✓ Sexo femenino (n aceptadas=49, n rechazadas=43):

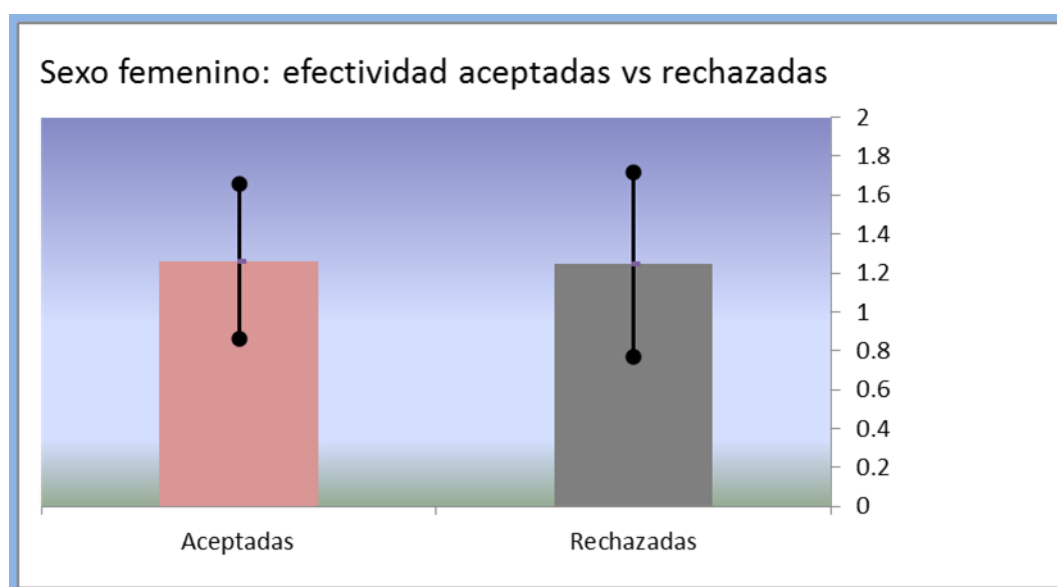


Figura 60. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas sexo femenino.  $p=0,878$  (no existen diferencias significativas).

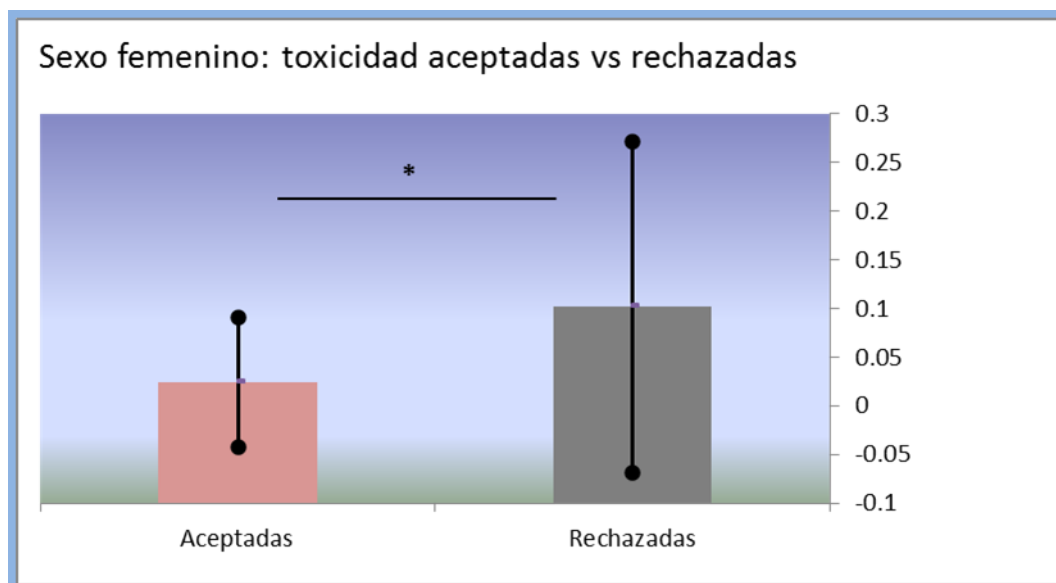


Figura 61. Promedio de toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas sexo femenino.  
\* $p < 0,05$ .

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, la toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas (diferencias estadísticamente significativas).

✓ Sexo masculino (n aceptadas=29, n rechazadas=24):

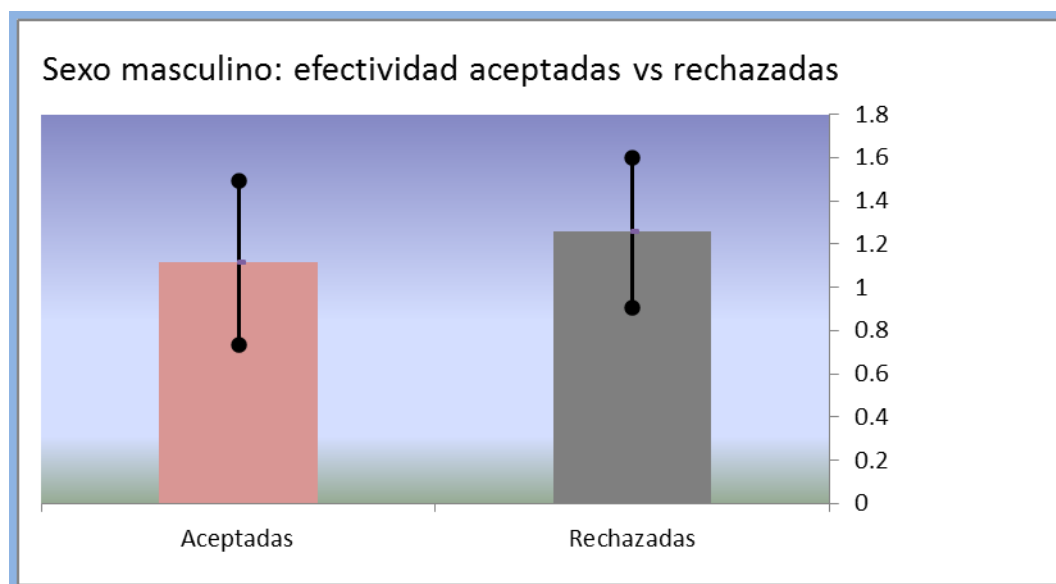


Figura 62. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas sexo masculino.  
 $p = 0,137$  (no existen diferencias significativas)

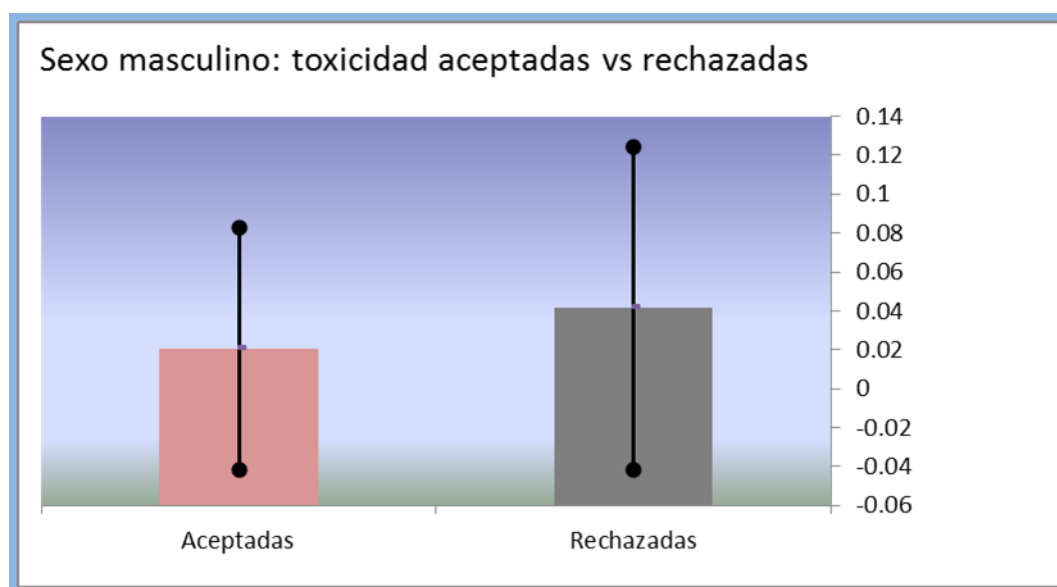


Figura 63. Promedio de toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas sexo masculino.  $P=0,293$ (no existen diferencias significativas).

Tanto la efectividad como la toxicidad se muestran similares cuando se comparan las intervenciones aceptadas y rechazadas.

De una manera general, se mantiene la efectividad al realizar la comparación entre intervenciones aceptadas y rechazadas tanto en hombres como en mujeres. En cuanto a la toxicidad, en ambos sexos se observa una reducción de la toxicidad en las intervenciones aceptadas sin embargo ésta ha sido estadísticamente significativa sólo en el caso del sexo femenino.

- **Paso 6: En un análisis por edad ¿dónde son más relevantes desde el punto de vista clínico las intervenciones?**

Se aplicó el test estadístico de Mann-Whitney para muestras independientes con objeto de establecer la significación estadística entre intervenciones aceptadas y rechazadas realizadas en tres intervalos de edad previamente establecidos  $\leq 80$  años, 81-86 años y  $\geq 87$  años:



✓  $\leq 80$  años (n aceptadas=26, n rechazadas=25):

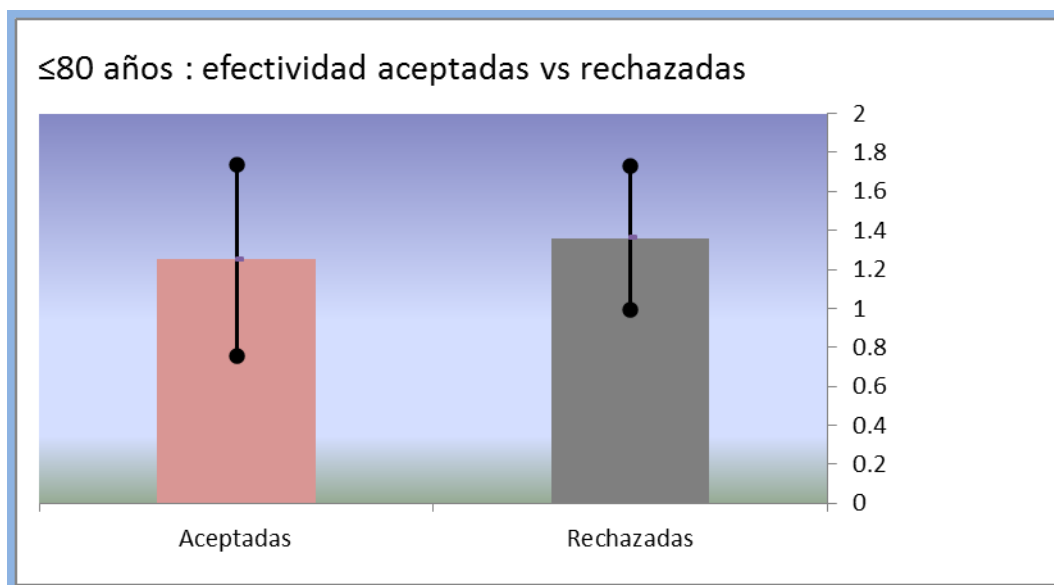


Figura 64. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas  $\leq 80$  años.  $P=0,316$  (no existen diferencias significativas).

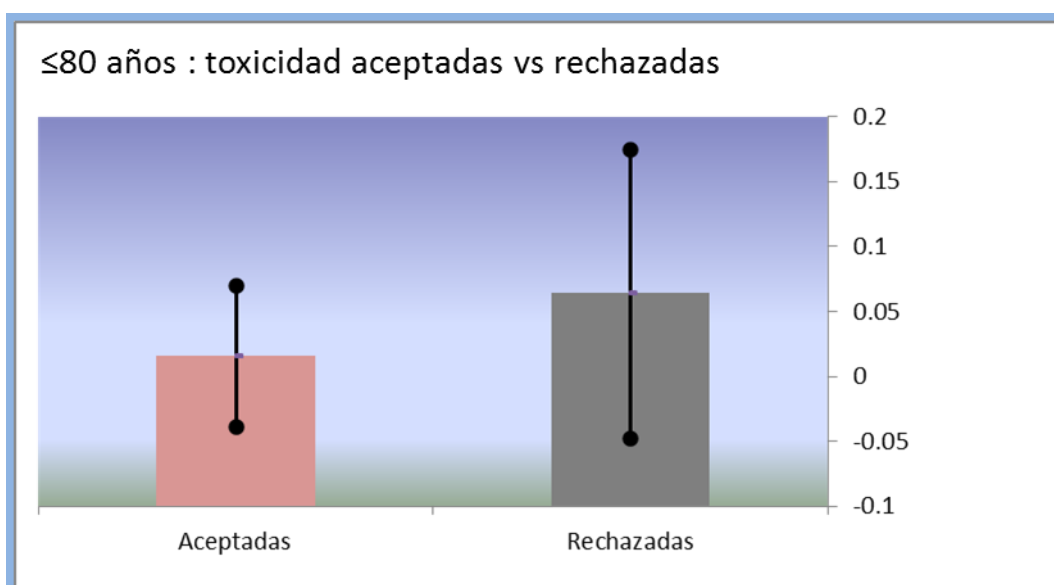


Figura 65. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas  $\leq 80$  años.  $p=0,056$  (no existen diferencias significativas)

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, no hay diferencias significativas ( $p=0,056$ ) en cuanto a la toxicidad, aunque se aprecia una tendencia a la reducción en el grupo de intervenciones aceptadas.

✓ 81-86 años (n aceptadas=23, n rechazadas=23):

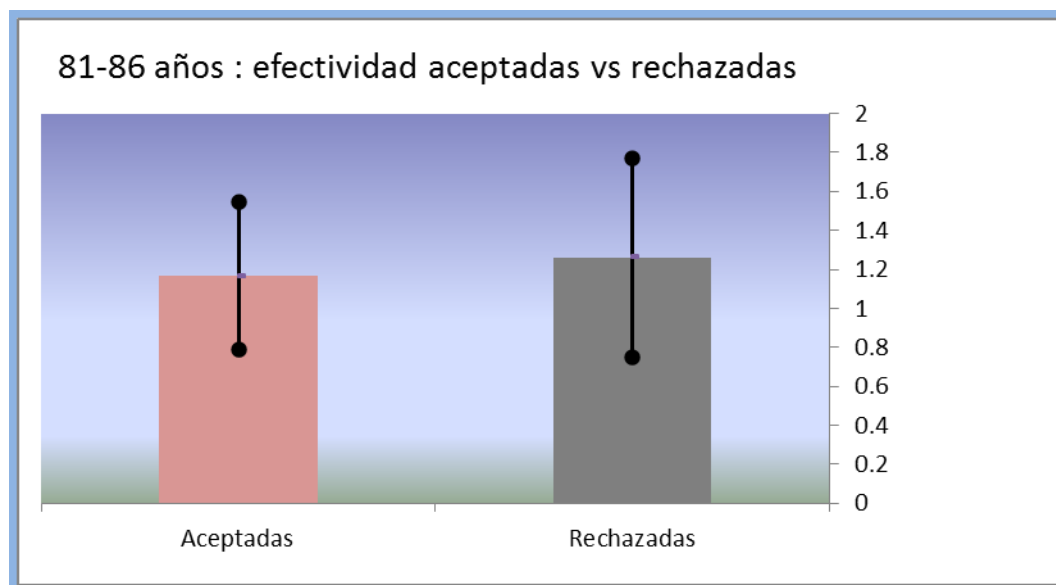


Figura 66. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas 81-86 años.  $p= 0,663$  (no existen diferencias significativas).

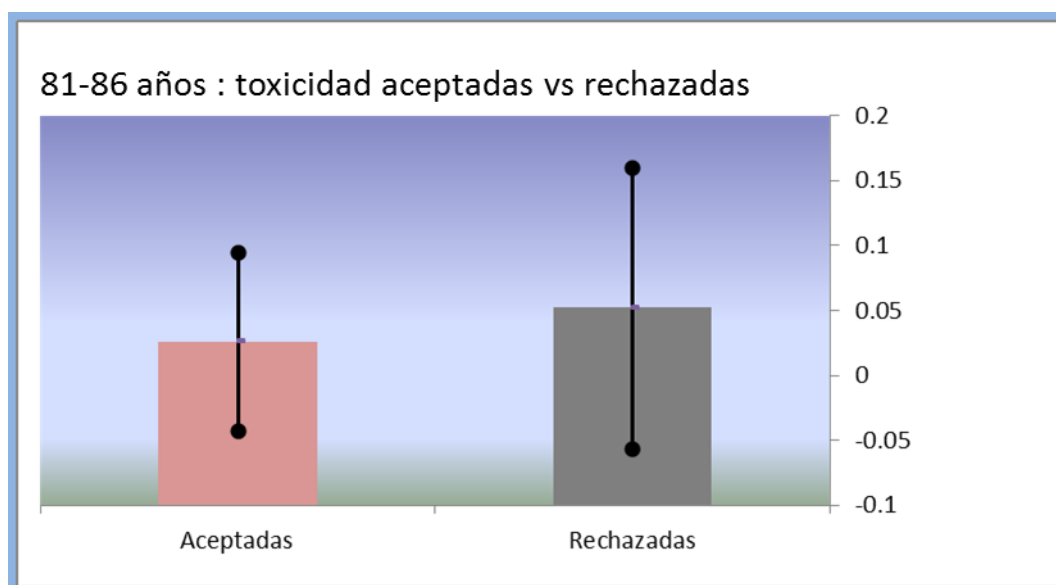


Figura 67. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas 81-86 años.  $p= 0,413$  (no existen diferencias significativas).

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, no hay diferencias significativas ( $p=0,413$ ) en cuanto a la toxicidad, aunque se aprecia una tendencia a la reducción en el grupo de intervenciones aceptadas.

✓  $\geq 87$  años (n aceptadas=28, n rechazadas=19):

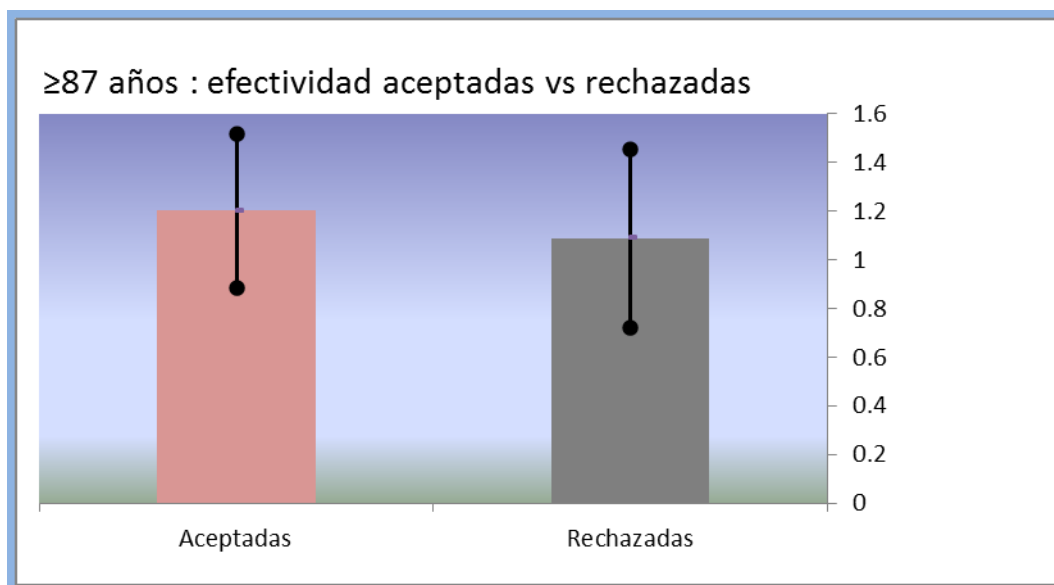


Figura 68. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas  $\geq 87$  años.  $p=0,318$  (no existen diferencias significativas).

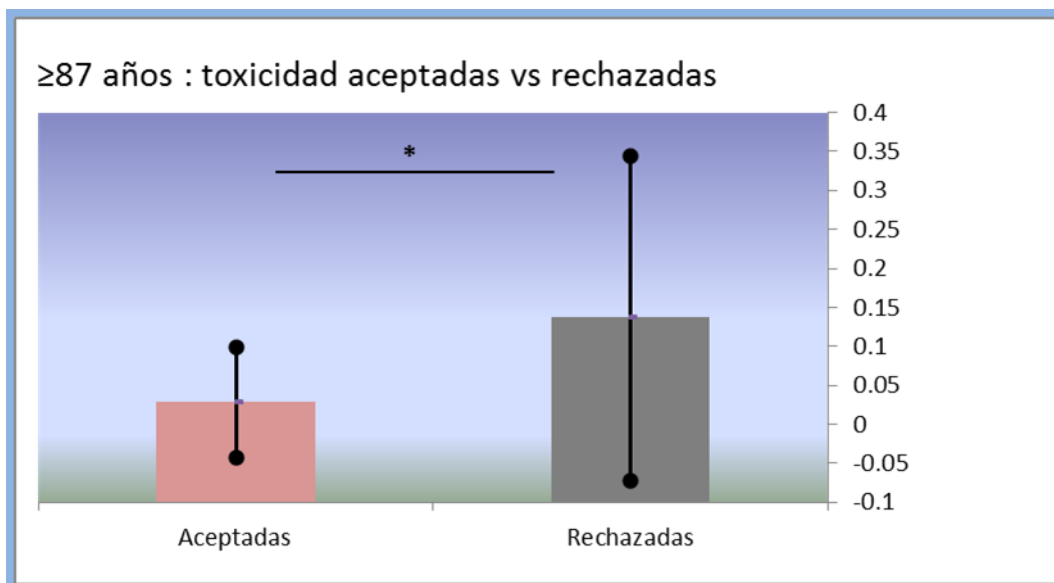


Figura 69. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas  $\geq 87$  años.  $*p < 0,05$ .

No existen diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas en efectividad, sin embargo, la toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas (diferencias estadísticamente significativas).

De una manera general, se mantiene la efectividad al realizar la comparación entre intervenciones aceptadas y rechazadas en todos los intervalos de edad. En cuanto a la toxicidad, se observa una reducción de la toxicidad en las intervenciones aceptadas sin embargo ésta ha sido estadísticamente significativa sólo en el caso de los pacientes  $\geq 87$  años.

- **Paso 7: En un análisis por días de tratamiento con el principio activo seleccionado ¿dónde son más relevantes desde el punto de vista clínico las intervenciones?**

Se aplicó el test estadístico de Mann-Whitney para muestras independientes con objeto de establecer la significación estadística entre intervenciones aceptadas y rechazadas realizadas en dos intervalos de duración de tratamiento previamente establecidos  $\leq 9$  días y  $\geq 10$  días:

✓  $\leq 9$  días (n aceptadas=43, n rechazadas=43):

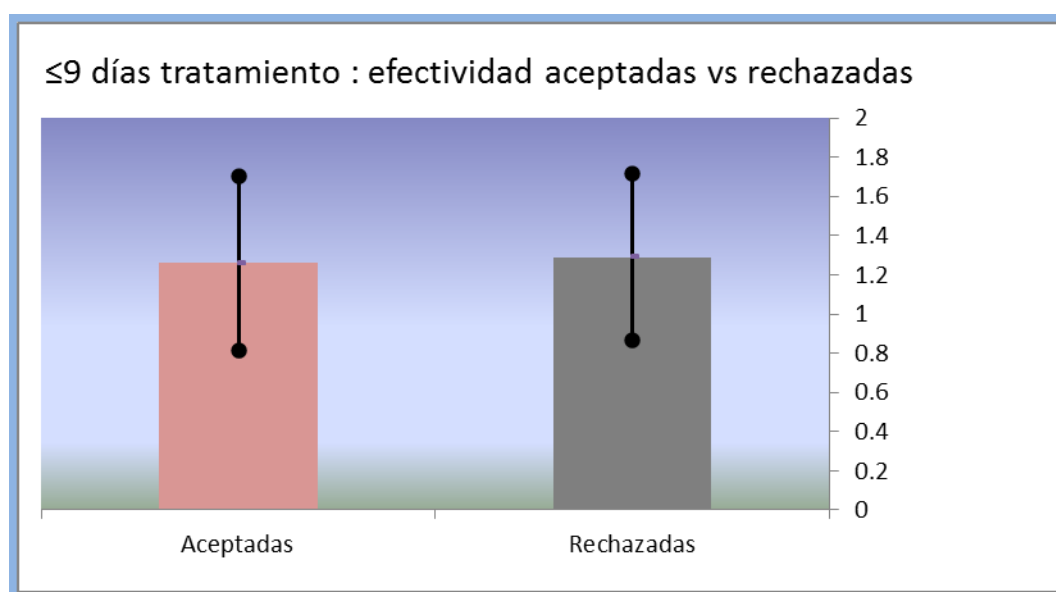


Figura 70. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas  $\leq 9$  días tratamiento.  $P=0,678$  (no existen diferencias significativas).

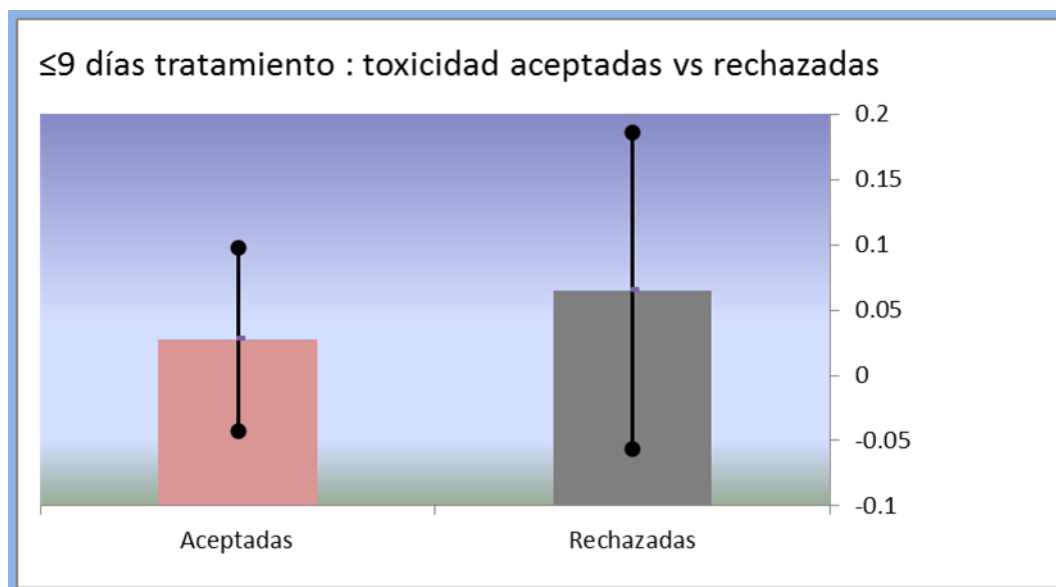


Figura 71. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas  $\leq 9$  días tratamiento.  $p=0,146$  (no existen diferencias significativas).

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, no hay diferencias significativas ( $p=0,146$ ) en cuanto a la toxicidad, aunque se aprecia una tendencia a la reducción en el grupo de intervenciones aceptadas.

✓  $\geq 10$  días (n aceptadas=35, n rechazadas=24):

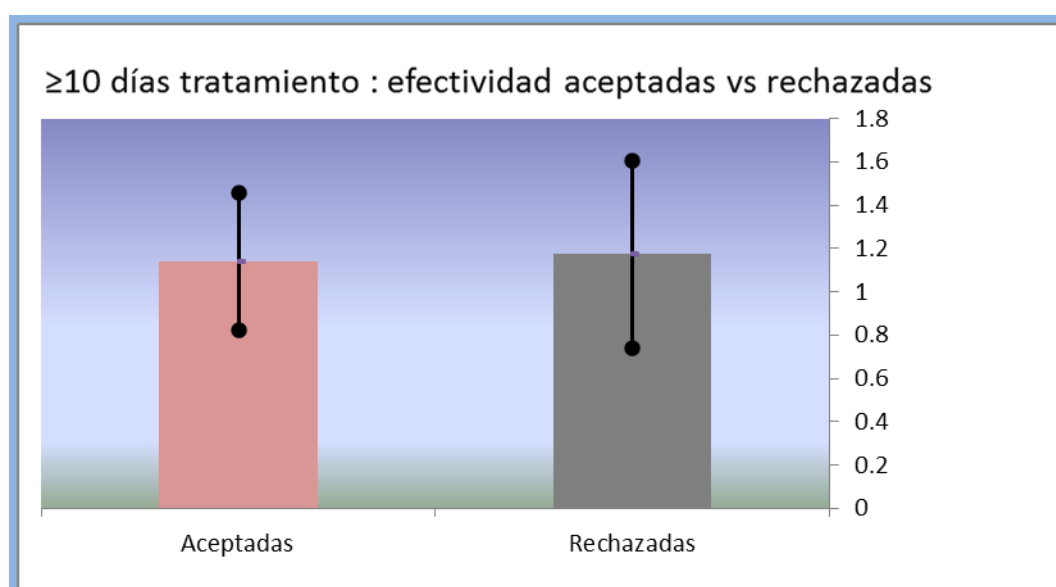


Figura 72. Promedio efectividad intervenciones aceptadas vs rechazadas  $\geq 10$  días tratamiento.  $p=0,817$  (no existen diferencias significativas).

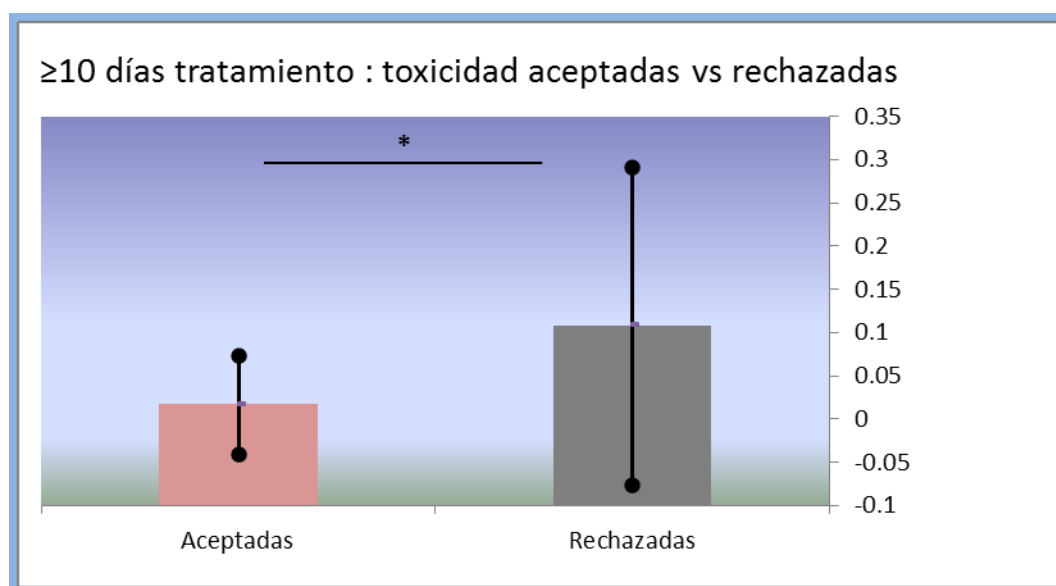


Figura 73. Promedio toxicidad intervenciones aceptadas vs rechazadas  $\geq 10$  días tratamiento.  
 $*p < 0,05$ .

La efectividad se mantiene al no existir diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas, sin embargo, la toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas (diferencias estadísticamente significativas).

De una manera general, se mantiene la efectividad al realizar la comparación entre intervenciones aceptadas y rechazadas en todos los intervalos de duración de tratamiento. En cuanto a la toxicidad, se observa una reducción de la toxicidad en las intervenciones aceptadas sin embargo ésta ha sido estadísticamente significativa sólo en el caso de duraciones de tratamiento  $\geq 10$  días.



## ***DISCUSIÓN***





## **6. DISCUSIÓN.**

### **6.1. OBJETIVOS.**

El Grupo TECNO de la SEFH hace una invitación a la reingeniería de procesos y a una búsqueda e introducción constante de mejoras e innovaciones en los procesos ya establecidos de utilización y gestión del medicamento, para compensar la falta de recursos humanos, con un claro objetivo, incrementar la calidad de la AF, el tiempo que el farmacéutico dedica a esta actividad y garantizar una utilización más efectiva, y segura de los medicamentos<sup>128, 141</sup>.

La complejidad, cada vez mayor, del denominado “sistema de utilización de medicamentos” hace que el riesgo de que se produzcan EM se incremente. A esto hay que añadir otros factores que pueden potenciar la aparición de EM: escaso nivel de informatización de la asistencia sanitaria, su gran segmentación y la disponibilidad de un gran número de medicamentos de difícil conocimiento y manejo<sup>125</sup>

En este sentido, la metodología propuesta con la nueva herramienta SONAR, podría incrementar la eficiencia en la detección de PRMs, y la seguridad en el uso de los medicamentos, si se utiliza conjuntamente con el modelo de validación farmacéutica tradicional, ya que permitiría la automatización de la detección de aquellos PRMs más frecuentes o más importantes que afectan al paciente, al presentar en una misma pantalla toda la información necesaria para la toma de decisiones y la realización de una intervención farmacéutica, sin tener que buscarlos uno a uno en los diferentes programas informáticos con los que cuenta el hospital. Se introduce así el concepto de interoperabilidad en el trabajo del farmacéutico de hospital, que consiste en la capacidad de los sistemas informáticos para trabajar de forma integrada, a través del intercambio y uso de la información que maneja cada uno de ellos<sup>130,131</sup>

La ERC es un problema de salud pública relevante, que no sólo está asociada a una importante morbi-mortalidad cardiovascular, sino que además influye de manera significativa en los costes. Como se ha comentado con anterioridad, esta enfermedad se ha convertido en un problema sanitario, social y económico de primer orden para todos los sistemas sanitarios de los países desarrollados<sup>34</sup>.

Datos publicados en el año 2015, hacen referencia al notable incremento de la tasa de ERC durante los próximos 20 años viéndose afectados más de la mitad de los individuos con edades comprendidas entre los 30-64 años. En EEUU se estima, que la población de más de 30 años con ERC alcanzará los 28 millones en 2020 y cerca de 38 millones en 2030<sup>35</sup>.

A nivel nacional la organización nacional de trasplantes, posiciona al trasplante renal a la cabeza de los trasplantes realizados en España<sup>142</sup>. Los datos de elevada prevalencia de la ERC proporcionados por estudios como el EPIRCE (población española en general), ERPHOS (ámbito de hospitalización) y EROCAP (atención primaria)<sup>34, 36</sup> junto con el coste económico derivado de esta patología (elevada prevalencia + comorbilidades asociadas) ponen de manifiesto la importancia del abordaje de esta enfermedad mediante diversas actuaciones que impliquen a los diversos colectivos que intervienen en la atención al paciente con enfermedad renal<sup>43</sup>.

Ramirez Herráiz y col. destacan la importancia de desarrollar e implantar programas de detección precoz de enfermedad renal y cómo la AF en este tipo de pacientes, ya sea mediante ajuste de dosis, aumento de intervalo posológico, etc. contribuye a evitar los efectos nefrotóxicos de ciertos fármacos<sup>143</sup>.

La herramienta SONAR supone una nueva metodología de detección de PRMs, que aplicada al ámbito de la enfermedad renal permite identificar diariamente a todos los pacientes con MDRD-4 <60ml/min/1,73m<sup>2</sup> que además tienen prescrito algún fármaco que requiere ajuste/recomendación en esta patología. Con este estudio se pretende poner de manifiesto como con esta nueva metodología las intervenciones farmacéuticas son realizadas de una manera sencilla y eficiente, solventando en parte el problema actual de falta de recursos y dedicación del farmacéutico a este tipo de labor. Por otro lado, y partiendo de la premisa que son pocos los estudios destinados a demostrar el impacto clínico de las intervenciones a este nivel, la base del trabajo concretado como objetivo principal es evaluar la efectividad y seguridad de las intervenciones farmacéuticas en pacientes con enfermedad renal, de tal manera que quedaría de manifiesto la importancia que tiene la actuación del farmacéutico en la prevención de PRMs de una manera rápida y eficaz.

El estudio también valora cuales son los principios activos en los que la intervención farmacéutica es más relevante, así como el impacto de las mismas, en términos de efectividad y seguridad, por subgrupos (edad, sexo, sistema y duración de tratamiento) lo que ayudará al farmacéutico a la hora de tomar decisiones en lo que a la realización de intervenciones farmacéuticas se refiere.

No cabe duda de la importancia del estudio, no sólo por lo novedosos del método aplicado a la hora de detectar y realizar las intervenciones, sino también por la necesidad de demostrar el impacto clínico que esas intervenciones farmacéuticas tienen en los pacientes con enfermedad renal.

## **6.2. DATOS DESCRIPTIVOS DE LOS PACIENTES.**

En los tres periodos a estudio se obtuvieron datos referentes al número de pacientes presentados por SONAR y que fueron candidatos a intervención, número de pacientes con intervención, porcentaje de mujeres y hombres con intervención, edad y promedio de MDRD-4 de los pacientes con intervención, número de intervenciones, relación de los principios activos con intervención y de los principales sistemas/aparatos implicados y grado de aceptación de las intervenciones en los principios activos seleccionados para realizar un posterior análisis de efectividad y seguridad (levofloxacino, metoclopramida, ranitidina y metformina).

No hubo diferencias significativas en cuanto a edad media y promedio de MDRD-4 en los tres periodos a estudio lo que afianzaría la homogeneidad de los resultados.

Del total de pacientes candidatos a intervención presentados por SONAR, el mayor número tanto de pacientes con intervención como de intervenciones realizadas se registró en el periodo 1 (158 pacientes con intervención sobre los que se hicieron 229 intervenciones). El periodo 1 coincide con la fecha de puesta en marcha de la aplicación SONAR, se trata de un periodo que se puede considerar de “rodaje” de la aplicación donde todos los profesionales sanitarios implicados en el proceso (médicos y farmacéuticos) se enfrentan por primera vez a la toma de decisiones ante una recomendación determinada. Tanto en el periodo 0 (SONAR se aplicó de manera retrospectiva) como en el periodo 2 (un año después de la implantación del SONAR) el periodo de “rodaje” ha concluido y la aplicación funciona al 100% de tal manera que esto ha generado un mayor conocimiento en los profesionales sanitarios sobre la utilización de fármacos en la enfermedad renal que deriva en un número menor número de intervenciones en ambos periodos (periodo 0: 71 intervenciones, periodo 2: 96 intervenciones) hecho que corrobora el estudio previo realizado por Devesa García y col.<sup>144</sup> en pacientes ingresados con IR, que pone de manifiesto el efecto educativo generado de la realización de intervenciones farmacéuticas en este tipo de pacientes. Sin embargo, cabe destacar que la metodología empleada en la realización de las mismas es diferente a la de SONAR, y esto se consideró una de las principales limitaciones de su estudio de tal manera que los autores destacan la necesidad de disponer de un buen soporte informático que integre toda la información de manera fácil y rápida para un empleo eficiente del tiempo, algo con lo que si hemos contado en el presente trabajo.

Si tenemos en cuenta las características de los pacientes sobre los que se ha realizado intervención:

- Edad media se encuentra entre los 80-90 años en los tres periodos: los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de sufrir reacciones adversas, incluyendo las derivadas del mal manejo de fármacos en IR, tanto por motivos farmacocinéticos como por las patologías o comorbilidades existentes que derivan en la toma de un número importante de fármacos por paciente. Según el estudio de Delgado Silveira y col. hasta un 30% de los ingresos hospitalarios en pacientes mayores, se debe a reacciones adversas a medicamentos por una prescripción inapropiada, por lo que realizar un ajuste adecuado de la medicación en este tipo de pacientes es de gran importancia<sup>145, 146, 147</sup>.
- Promedio de MDRD-4 se encuentra entre los 30 -40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en los tres periodos: la función renal disminuye con la edad. A partir de los 20-30 años el FG tiende a disminuir aproximadamente 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por año, tanto en mujeres como en hombres, de tal manera que a la edad de 70 años el valor medio de FG se encuentra en torno a 70 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Esto provoca que, ante ciertas situaciones, el FG se desestabilice y con facilidad disminuya por debajo de los 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> siendo necesario el ajuste de los fármacos prescritos en el paciente<sup>3</sup>.
- Las principales intervenciones se realizaron en pacientes en cuyo diagnóstico se encontraba implicado el sistema cardiovascular, el aparato respiratorio donde, como se comenta a continuación levofloxacino juega un papel importante, y el aparato digestivo. Estos sistemas se encuentran relacionados con las patologías/comorbilidades más frecuentes en pacientes de edad avanzada (patologías cardíacas, enfermedades cerebrovasculares, diabetes, EPOC etc), muchos de los fármacos para el tratamiento de las mismas experimentan un riesgo incrementado de PRMs siendo una de las principales causas de hospitalización en servicios como Medicina Interna (especialmente agudizaciones de EPOC e insuficiencia cardíaca)<sup>130,145, 148, 149</sup>.

En los tres periodos el principio activo con un mayor número de intervenciones es levofloxacino (25-30%), este dato coincide con otros estudios donde los antibióticos están a la cabeza de las intervenciones farmacéuticas realizadas a este nivel<sup>143, 144, 150, 151, 152, 153</sup>.

Esto parece razonable al tratarse de un grupo terapéutico que incluye gran número de principios activos que requieren recomendaciones de ajuste en IR.

En cuanto al grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas; en el periodo 0, puesto que la intervención fue teórica, todas las intervenciones fueron clasificadas como rechazadas al no poderse evaluar el grado de aceptación. En los periodos 1 y 2 SONAR se encontraba implantada, por lo que las intervenciones fueron reales y clasificadas con el correspondiente grado de aceptación: aceptadas o rechazadas por el médico prescriptor. De una manera general en el periodo 1 el grado de aceptación fue de 47,6% mientras que en periodo 2 fue de un 77,1%. Estudios de la misma índole cifran su grado de aceptación entorno al 65%, dato superior al

obtenido durante el periodo 1 pero inferior al grado de aceptación obtenido en nuestro estudio a lo largo del periodo 2. Es lógico pensar, que en la época de implantación de la herramienta existiera mayor reticencia por parte del médico prescriptor a la hora de aceptar las recomendaciones establecidas por SONAR. A medida que la implantación y el funcionamiento de SONAR se fueron afianzando se generó, no sólo un grado de aprendizaje en los profesionales sino también una confianza en las recomendaciones que posiblemente justifique el elevado grado de aceptación durante el periodo 2<sup>144, 150, 151, 152, 153, 154</sup>.

Para realizar el análisis de la efectividad y seguridad se seleccionaron los principios activos, comunes a los tres periodos, con un número importante de intervenciones y/o con relevancia clínica para su estudio. En el periodo 0 el 64,8% de las intervenciones se centraron en estos principios activos mientras que en los periodos 1 y 2 el porcentaje fue de un 40% aproximadamente. Al igual que ocurre en el análisis general del grado de aceptación de las intervenciones, el porcentaje de aceptación fue mayor en el periodo 2 que en el periodo 1 en todos los principios activos seleccionados lo que ratifica la confianza generada en el médico prescriptor. Confirmando los resultados obtenidos en nuestro trabajo, diversos estudios ponen de manifiesto como la implantación de acciones educativas o programas de ayuda a la toma de decisiones, en pacientes con función renal deteriorada, contribuyen a una reducción de prescripciones inapropiadas<sup>155, 156</sup>.

### **6.3. VALIDEZ INTERNA Y DISEÑO DEL ESTUDIO.**

#### **6.3.1. VALIDEZ INTERNA.**

Los pacientes incluidos en el estudio son pacientes ingresados en el mismo hospital, por lo que la muestra es representativa al realizarse la selección durante la práctica rutinaria de la AF asistencial. Aunque el riesgo de selección quedaría minimizado, hay que tener en cuenta que la no inclusión en el estudio de los pacientes ingresados en UCI (por problemas de integración de las distintas aplicaciones informáticas) hace que nuestra herramienta no haya sido probada en pacientes críticos lo que podría restar cierta validez.

Si tenemos en cuenta:

1. Las características de los pacientes en los periodos 0,1 y 2: El porcentaje de mujeres es mayor que el de hombres en los tres periodos. No existen diferencias significativas en cuanto a promedio de edad y promedio de MDRD-4. Los tres periodos podrían considerarse homogéneos a este nivel.
2. Durante la evaluación de la efectividad y seguridad: en la comparación de P1a vs P2a no existen diferencias significativas en seguridad, pero si en efectividad. Consideramos

oportuno asumir las diferencias en efectividad, a pesar de una posible pérdida de potencia estadística, al ser la seguridad un punto clave en nuestro análisis. En la comparación P1r vs P2r vs P3r no existen diferencias significativas ni en efectividad ni en seguridad.

De manera general consideramos homogéneos los periodos y las agrupaciones realizadas para el análisis de la efectividad y seguridad, lo que otorgaría validez al estudio pudiendo ser los resultados reales y objetivos.

En los tres periodos se aplicó SONAR con criterios previamente establecidos, es decir, pacientes con FG  $<60\text{ml/min/1,73m}^2$  y con fármacos prescritos que requieran ajuste/recomendación en IR, siendo el farmacéutico encargado de la realización de las intervenciones el mismo en los tres periodos lo que minimizaría el sesgo de selección. Sin embargo, hay que tener en cuenta que SONAR se aplicó de manera retrospectiva durante el periodo 0 de tal manera que el farmacéutico ya había adquirido cierto rodaje y aprendizaje a la hora de realizar recomendaciones. Esto provoca que durante este periodo el número de intervenciones realizadas es inferior (71) a las obtenidas durante el periodo 1 (229) y 2 (96). Algo parecido ocurre entre el periodo 1 y 2, durante el periodo 1 la herramienta se puso en marcha siendo el número de intervenciones muy superiores a las realizadas durante el periodo 2 debido a que durante este último periodo ya se había generado un aprendizaje/educación entre los profesionales.

En cuanto al sesgo de clasificación, se otorgó a cada intervención realizada un grado de aceptación (rechazada o aceptada) siendo fácil distinguir entre ambas categorías al comprobarse si la prescripción médica fue modificada lo que minimiza este tipo de sesgo. A la hora de evaluar la efectividad y seguridad y ante la falta de scores validados, se diseñó un score específico para cada uno de los parámetros de efectividad y seguridad a monitorizar y se otorgó la puntuación correspondiente a cada parámetro en función de los datos recogidos por el farmacéutico. Con este score se facilitó la clasificación numérica de los parámetros de efectividad y seguridad y la posterior evaluación de las principales variables del estudio.

### ***6.3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.***

El objetivo principal del estudio es evaluar la efectividad y seguridad de las intervenciones realizadas, mediante la aplicación de una herramienta informática basada en el concepto de interoperabilidad, en pacientes con deterioro de la función renal y fármacos que requieren ajuste en IR.

Los sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas son sistemas diseñados para ayudar a la toma de decisiones clínicas, en los que las características individuales de los pacientes se

utilizan para generar recomendaciones que son presentadas a los clínicos para su consideración<sup>157</sup>. Son varios las revisiones y estudios realizados sobre estos sistemas de soporte que los caracterizan como ágiles, útiles, proporcionan información a tiempo real e integrada en los flujos de trabajo del usuario, proactivos ya que ofrecen una alternativa o cambio de orientación, permiten el acceso a información adicional sólo en caso requerido, permiten la monitorización del impacto y un feedback e información permanentemente actualizada<sup>158, 159</sup>.

Apoyándonos no sólo en estas consideraciones sino también en la necesidad de optimización de la farmacoterapia y mejora en la eficiencia de detección de PRMs se diseñó, por parte del servicio de farmacia de nuestro hospital, una nueva herramienta basada en el concepto de interoperabilidad que permitiese compensar la falta de recursos humanos incrementando la calidad de la AF. Gracias al concepto de interoperabilidad conseguimos explotar de manera coordinada y eficaz los diferentes sistemas informáticos disponibles en el hospital obteniéndose beneficios indiscutibles y salvándose obstáculos tan importantes cómo puede ser el acceso a todos ellos por separado, con el consiguiente incremento en el tiempo dedicado a la detección de PRMs y realización de intervenciones. Estudios como los publicados por Such Diaz A.<sup>156</sup>, en el que la detección de PRMs en pacientes con IR se realizaba de manera semiautomática, destacan el empleo de un tiempo medio por farmacéutico de 30-45min/día para la revisión de este PRM en una media de 28 pacientes. Este dato fue ligeramente superior al obtenido en un estudio realizado por el servicio de farmacia del Hospital del Henares previo a este trabajo de investigación, donde un farmacéutico emplea un tiempo medio de 26,7 min/día para realizar este tipo de validación en todos los pacientes ingresados del hospital<sup>130, 156</sup>.

Destacar que el diseño de nuestra herramienta permite salvar además ciertas desventajas de los sistemas de soporte a la toma de decisiones, como son la falta de flexibilidad y situaciones de “fatiga” derivada de un exceso de información y que conlleva a un desinterés hacia las recomendaciones establecidas<sup>160</sup>. SONAR permite realizar modificaciones, en el mismo momento de detección del PRM, de la nota dirigida al médico prescriptor lo que deriva en una información más personalizada y dirigida. Por otro lado, permite modificar la base de datos con recomendaciones establecidas de una manera sencilla y rápida de tal manera que su actualización es continua.

El exceso de alertas se minimiza gracias a la selección que realiza el farmacéutico de las intervenciones. SONAR presenta a los pacientes candidatos y el farmacéutico valora cuales son los principios activos susceptibles de intervención. Este “filtro” previo evita que al médico le estén saltando alertas de una manera continua y sólo le lleguen aquellas que realmente sean estrictamente necesarias o relevantes.



Por otro lado, se quiso centrar el diseño del estudio en la obtención de resultados dirigidos a demostrar que las intervenciones farmacéuticas, realizadas en este tipo de pacientes y con esta nueva metodología, garantizaban una utilización más efectiva y segura de los medicamentos. La evidencia publicada sobre resultados clínicos derivados de las intervenciones farmacéuticas en pacientes con deterioro de la función renal es escasa, poco consistente y sin embargo muy demandada por los autores de los estudios publicados a este nivel. Por lo tanto, consideramos que la evaluación del impacto clínico de las intervenciones farmacéuticas es un elemento de innovación importante de nuestro estudio<sup>144, 161, 162, 163</sup>.

El diseño del trabajo elegido ha sido un estudio retrospectivo, no randomizado y controlado.

Se trata de un estudio retrospectivo ya que su diseño es posterior a los hechos estudiados y los datos se obtienen tanto del histórico almacenado en SONAR como del registro en la historia clínica electrónica. No randomizado, la pertenencia o no al grupo control (intervenciones aceptadas versus rechazadas) no se realizó de manera aleatoria (no se realiza por azar) sino en función del grado de aceptación de la intervención. Con objeto de confirmar la homogeneidad de los grupos a estudio se realizó un análisis estadístico entre la agrupación de intervenciones aceptadas y la agrupación de rechazadas tanto a nivel de efectividad como de seguridad.

Es un estudio controlado porque se compara paralelamente, tanto en términos de efectividad como de seguridad, el grupo con intervenciones aceptadas con un grupo control que engloba las intervenciones rechazadas.

#### **6.4. ANÁLISIS EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.**

Como se ha comentado con anterioridad, muchos de los estudios dirigidos a evaluar las intervenciones farmacéuticas en pacientes con deterioro de la función renal no han tenido en cuenta el impacto clínico de las mismas. El farmacéutico participa en la asistencia al paciente, no sólo mediante la dispensación y seguimiento farmacoterapéutico, sino que interviene de manera activa en la toma de decisiones, en la terapia de los pacientes y en la evaluación de los resultados de sus intervenciones. Este último punto afianzaría la figura del farmacéutico como una de las piezas claves dentro del equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios que se encargan de la atención orientada al paciente.

La realización de intervenciones engloba el concepto de aceptación de la responsabilidad de esta actuación en la terapéutica del paciente. Es por ello, que resulta indispensable que todo programa de realización de intervenciones evalúe los resultados obtenidos<sup>164, 165, 166</sup>.

De manera general y sin centrarse en pacientes con enfermedad renal, Rodríguez Torné G y col. obtuvieron en un 16,83% de sus intervenciones una mejora de la efectividad (siendo un 16,84%

intervenciones de ajuste de dosis/intervalo), en un 78,45% mejoraron la eficiencia y en un 3,37% evitaban una toxicidad potencial<sup>164</sup>.

El estudio publicado por Montañes Pauls B y col. es de los pocos artículos que evalúan la efectividad y seguridad de sus intervenciones en pacientes con enfermedad renal. Intervenciones realizadas en el tratamiento con fármacos diuréticos y antihipertensivos, demostraron valores de PA por debajo de los límites establecidos a los 6 meses de seguimiento tras la intervención. Similares resultados se obtuvieron con fármacos como la digoxina y antidiabéticos orales obteniéndose, a los 6 meses de seguimiento, valores farmacocinéticos y niveles de glucosa en ayunas dentro de los límites establecidos. Todas las intervenciones se consideraron seguras<sup>152</sup>.

Desde el punto de vista de la seguridad, los pacientes con enfermedad renal son pacientes con alto riesgo de sufrir EM (presencia de comorbilidades y polifarmacia). Antibióticos, analgésicos y fármacos relacionados con el sistema cardiovascular se encuentran frecuentemente relacionados con RAM en este tipo de pacientes<sup>167</sup>. Ejemplos de posibles RAM en pacientes con enfermedad renal figuran en la tabla 39.

RAM	Ejemplo	Bibliografía
Dosificación inapropiada según los niveles de función renal.	Gabapentina 300mg c/8h en paciente con FG=20 ml/min/m2: depresión del SNC.	Miller et al. (2009) <sup>168</sup> Zand et al. (2010) <sup>169</sup>
Interacción en paciente con ERC avanzada	Incremento del riesgo de bradicardia en paciente con atenolol y diltiazem.	Williams et al. (2004) <sup>170</sup> Sica et al. (2004) <sup>171</sup>
Prescripción inapropiada	Morfina en paciente con ERC estadio 5: acumulación de metabolitos.	Chen (2009) <sup>172</sup>
Monitorización inadecuada	Niveles elevados de aminoglucósidos en paciente con tratamiento prolongado con antibióticos.	Bernstein et al. (1990) <sup>173</sup>

RAM: reacción adversa a medicamento. SNC: Sistema nervioso central.

*Tabla 39. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes con función renal deteriorada<sup>167</sup>.*

La seguridad, por lo tanto, es un punto crítico que nos hace plantearnos la cuestión de cómo podemos contribuir a disminuir la toxicidad de los fármacos en este complejo grupo de pacientes y sobre todo cómo las intervenciones farmacéuticas pueden influir en ello. Si además tenemos en cuenta que muchas de las intervenciones propuestas son ajustes de dosis, lo cual podría provocar una desconfianza por parte del facultativo en cuanto a la efectividad del

tratamiento, demostrar que se mantiene la efectividad de los medicamentos sobre los cuales se han hecho estos ajustes junto con la disminución de su toxicidad aportaría un valor añadido que sería indiscutiblemente beneficioso no sólo para el paciente sino también para el farmacéutico como profesional implicado en la farmacoterapia del paciente.

Por lo tanto, y con objeto de centrar nuestro estudio en la evaluación de la efectividad y seguridad de las intervenciones dividimos nuestro análisis en varios pasos.

En primer lugar y cómo es lógico pensar, partimos de la hipótesis de que en las intervenciones aceptadas por el médico al menos se mantendría la efectividad y se reduciría la toxicidad del fármaco con respecto a las intervenciones rechazadas. Para realizar la comparación entre intervenciones aceptadas y rechazadas debíamos de establecer una agrupación entre periodos de las mismas y además demostrar que entre esas agrupaciones no existían diferencias significativas lo que sería indicativo de un comportamiento homogéneo. Como se ha comentado previamente, se seleccionaron los principios activos comunes a los tres periodos con mayor número de intervenciones o intervenciones consideradas como relevantes (levofloxacino, metoclopramida, ranitidina y metformina). A continuación, se comparó, en términos de efectividad y seguridad, las intervenciones aceptadas de los P1 vs P2 y las intervenciones rechazadas del P0 (son intervenciones teóricas en las que no se puede comprobar el grado de aceptación por lo que se consideran rechazadas) vs P1vsP2. En ambos tipos de agrupaciones no existen diferencias significativas en cuanto a seguridad, y en el caso de P0vsP1vsP2 tampoco en efectividad, sin embargo, entre P1vsP2 si que existen diferencias significativas en efectividad. Considerando uno de los puntos fuertes de nuestro estudio la disminución de la toxicidad, decidimos asumir las diferencias en efectividad entre P1vsP2 a pesar de poder existir una pérdida de potencia estadística.

Una vez demostrado este primer punto, fuimos desglosando nuestro análisis. De una manera global, la toxicidad obtenida es menor en los pacientes en los que se han aceptado las intervenciones ( $p < 0,05$ ) mientras que no existen diferencias significativas en cuanto a la efectividad. Queda, por lo tanto, demostrado que las intervenciones farmacéuticas en pacientes con enfermedad renal contribuyen a disminuir toxicidad y al mantenimiento de la efectividad.

Con objeto de profundizar más, se estudió en cuál de los principios activos las intervenciones fueron más relevantes.

Levofloxacino fue el único principio activo en el que las intervenciones farmacéuticas lograron una disminución significativa de la toxicidad conjuntamente con un mantenimiento de la efectividad. A lo largo de este trabajo se ha recalcado la importancia de las intervenciones en el grupo terapéutico de antibióticos, estando estos relacionados con RAM frecuentes en pacientes con enfermedad renal. Alteraciones, especialmente durante la etapa farmacocinética de

eliminación, son muy frecuentes en los pacientes que precisan antibioterapia siendo la repercusión sobre los fármacos especialmente notable (reducción de la eliminación del fármaco y acumulación del mismo existiendo riesgo de toxicidad) <sup>174</sup>. Un ajuste posológico adecuado contribuirá a minimizar la aparición de RAM.

En nuestro estudio se encontró un 34% de reacciones adversas relacionadas con la falta de ajuste de levofloxacino. Dentro de las RAM que encontramos con mayor frecuencia figuran la elevación de la Cr en sangre (14%) y la aparición de trastornos del SNC (intensificación de cefalea y aparición de convulsiones) en un 10%. Tanto la elevación de Cr como la aparición de convulsiones son RAM clasificadas como poco frecuentes en ficha técnica.

Las fluorquinolonas se caracterizan por ser un grupo terapéutico por lo general bien tolerado. La toxicidad renal no es común y la bibliografía publicada, especialmente en el caso del levofloxacino, no es abundante. Sin embargo, la ausencia de otros síntomas, a pesar de una elevación de la Cr plasmática tiene que mantenernos alerta con objeto de evitar los posibles daños derivados de la nefrotoxicidad del fármaco (FRA, nefritis intersticial etc) <sup>175,176</sup>.

En nuestro estudio los pacientes que experimentaron un deterioro de su función renal durante el tratamiento con levofloxacino eran pacientes con enfermedad renal previa en su mayoría y aunque levofloxacino no sea el único factor causante del deterioro renal si que probablemente contribuya en parte al mismo.

En cuanto a la aparición de convulsiones, las quinolonas pueden disminuir el umbral epiléptico y desencadenar convulsiones. Aunque el mecanismo de acción no es muy conocido se cree que es debido al efecto inhibitorio que éstas ejercen sobre el receptor GABA, por la capacidad de activar el receptor NMDA o ambos <sup>177</sup>.

Concretamente, y según lo expuesto en ficha técnica, levofloxacino está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia y se debe utilizar con precaución en los pacientes predispuestos a presentar convulsiones en tratamiento concomitante con principios activos que disminuyan el umbral convulsivo <sup>133</sup>.

En nuestro trabajo encontramos un caso a destacar: Mujer de 86 años con valor promedio de MDRD-4 = 26,84 ml/min/m<sup>2</sup> en tratamiento con imipenem y levofloxacino, a los tres días de tratamiento sufre una crisis convulsiva que atribuyen a un origen metabólico (hiperlactacidemia) y vascular, así como al tratamiento con imipenem. Como consecuencia la paciente comienza a recibir ácido valproico y se suspende el imipenem. A pesar de la intervención realizada por el farmacéutico de ajuste de dosis de levofloxacino esta fue rechazada, sin embargo, consideramos que el levofloxacino pudo contribuir a disminuir el umbral epiléptico junto con imipenem aumentando el riesgo de convulsiones.

Bellon A y col realizaron una revisión de casos publicados en la literatura en relación a levofloxacino y aparición de convulsiones. En todos ellos la interacción de levofloxacino con

otros fármacos como antidepresivos (mirtazapina, trazodona, paroxetina y sertralina), AINEs (antagonistas receptor GABA<sub>B</sub>) metoclopramida (levofloxacino inhibe el CYP1A2 aumentando los niveles de metoclopramida) incrementaba el riesgo de aparición de convulsiones. En 4 de los 6 casos incluidos en la revisión los pacientes eran de edad avanzada. Como comentan los autores, este tipo de pacientes suelen presentar una función renal alterada por lo que el riesgo de sufrir convulsiones inducidas por quinolonas se encuentra incrementado. En cuanto al tiempo de aparición de las convulsiones, en 4 de los 6 casos aparecieron entre los 3-5 días después del inicio del levofloxacino datos muy similares a los obtenidos con nuestro caso. Los autores concluyen destacando la necesidad de una especial vigilancia de las combinaciones con levofloxacino y fármacos con propiedades epiletógenas<sup>177</sup>.

Del resto de RAM observadas en menor proporción, destacan los trastornos hepatobiliares (elevación de transaminasas) en un 5%, trastornos gastrointestinales en un 3% (diarrea) y reacciones de hipersensibilidad en un 2%. A excepción de las reacciones de hipersensibilidad que son consideradas poco frecuentes en ficha técnica, tanto los trastornos hepatobiliares como gastrointestinales son clasificados como frecuentes.

Al igual que ocurre con la nefrotoxicidad inducida por levofloxacino, la toxicidad hepática en pacientes con deterioro de la función renal también se encuentra documentada en forma de casos aislados. En todos ellos se alerta a los profesionales de la posible existencia de la misma, especialmente en pacientes con comorbilidades como el deterioro de la función renal lo que puede incrementar los potenciales efectos tóxicos de este principio activo<sup>178, 179</sup>.

En nuestro trabajo hemos considerado la toxicidad hepática en aquellos pacientes en los que la elevación de las transaminasas se producía sin causa justificada y sin embargo estaba documentada en la historia clínica por lo que probablemente el levofloxacino pudo contribuir a la misma.

La toxicidad gastrointestinal también merece una mención especial a través de uno de los casos detectados en nuestro estudio. Mujer de 68 años de edad con valor promedio de MDRD-4 = 32,64 ml/min/m<sup>2</sup> en tratamiento con levofloxacino y ácido acetilsalicílico, entre otros, durante 5 días. El día 5, la paciente experimenta un episodio de rectorragia y diarrea que se atribuye a la toma de estos dos principios activos. Se suspende el ácido acetilsalicílico pero no el levofloxacino, horas después la paciente vuelve a tener un episodio de epigastralgia seguida de tres deposiciones líquidas relacionadas con la toma de una dosis de levofloxacino no ajustada a función renal. El levofloxacino fue suspendido.

Finalmente para terminar con el levofloxacino Tachi T et al. investigaron a nivel hospitalario la eficacia de las intervenciones farmacéuticas, en cuanto a reducción de RAM y costes, cuando se realizaba un ajuste de levofloxacino según función renal en pacientes  $\geq 75$  años. Las intervenciones farmacéuticas redujeron tanto la incidencia de RAM con levofloxacino como los

costes asociados (debido a reducción de dosis y a una disminución en el coste del tratamiento de las RAM en el grupo con intervenciones) <sup>180</sup>.

En el resto de principios activos seleccionados (metoclopramida, ranitidina y metformina) no existen diferencias significativas entre intervenciones aceptadas y rechazadas ni en efectividad ni en toxicidad. La efectividad se mantiene, la toxicidad encontrada es mayor en las intervenciones rechazadas sin embargo no existe significación estadística probablemente debido al menor tamaño muestral existente.

Con metoclopramida se experimentaron, en su mayoría, reacciones adversas extrapiramidales coincidiendo esta frecuencia con lo descrito en ficha técnica (RAM frecuente) y con casos publicados en la literatura en pacientes con función renal alterada <sup>138, 181, 182, 183</sup>.

En las intervenciones realizadas con ranitidina fueron los trastornos del SNC, como alucinaciones y síndrome confusional, los más destacados. El síndrome confusional agudo es de origen pluripatológico, pero cualquier enfermedad o situación grave puede desencadenarlo en una persona susceptible especialmente si se trata de ancianos como es el caso de nuestra población a estudio. Dentro de los factores desencadenantes del mismo se puede encontrar la toma de fármacos como opioides, benzodiazepinas, ranitidina etc (un 30% de los casos de delirium se encuentran asociados a RAM) o el fallo renal, por lo que una combinación de ambos contribuiría a la potenciación del mismo <sup>184, 185</sup>.

Similares conclusiones se pueden extraer de las alucinaciones experimentadas con ranitidina, a pesar de ser un fármaco bien tolerado ocasionalmente puede provocar alucinaciones, sobre todo visuales, preferentemente en ancianos y personas hospitalizadas o cuando se asocia a fallo renal o hepático <sup>186</sup>.

Para finalizar con el apartado de análisis de efectividad y seguridad por principio activo, destacar el caso de acidosis láctica con metformina reflejado en nuestro estudio. Durante los días de tratamiento con metformina y coincidiendo con la disminución de los valores de MDRD-4 el paciente experimentó un aumento de ácido láctico en sangre.

Las reacciones adversas asociadas al uso de metformina suelen ser de carácter leve y de manera muy frecuente de tipo gastrointestinal (un 18% de las reacciones adversas en nuestro estudio fueron náuseas y vómitos), sin embargo, un EA muy raro que implica mayor preocupación es la acidosis láctica donde la mortalidad asociada a la misma puede alcanzar el 40-50% <sup>187, 188, 189</sup>.

Misbin et al. especifican que este EA está relacionado con el uso del fármaco cuando este está contraindicado <sup>190</sup>. Dentro de las posibles contraindicaciones se encuentra el deterioro de la función renal aunque el grado de contraindicación varía en función de la fuente consultada existiendo gran disparidad. Según lo publicado por Vélez-Díaz-Pallarés y col. el balance beneficio-riesgo para este fármaco sigue siendo favorable y recomiendan una revisión y unificación de sus recomendaciones e indicaciones basándose en que la incidencia de acidosis láctica en pacientes diabéticos es similar o incluso menor a los no tratados, que a pesar de

tratarse de un cuadro muy grave en la actualidad su mortalidad dista mucho del 50% y finalmente que el uso de metformina se suele realizar en pacientes con contraindicaciones ,ya que estas suelen ser comorbilidades inherentes, sin que existan repuntes en la incidencia de acisodis láctica<sup>189</sup>.

Por lo tanto, nuestro paciente tuvo un incremento de los niveles de ácido láctico en el que pudieron influir otros factores además del deterioro de la función renal (MDRD-4<50ml/min/m<sup>2</sup> durante los 5 días con metformina, según la bibliografía consultada para la realización de nuestro trabajo se recomienda suspender metformina con MDRD-4<60ml/min/m<sup>2</sup> o bien disminuir dosis) como pudo ser un proceso infeccioso. A pesar de rechazar nuestra intervención, a los tres días de la misma la metformina fue suspendida (no se obtuvieron niveles de ácido láctico tras esta acción).

Si proseguimos con nuestro análisis, el sistema donde las intervenciones farmacéuticas fueron más relevantes fue el sistema cardiovascular. La efectividad se mantiene en los sistemas/aparatos estudiados, sin embargo, el aumento de la toxicidad en las intervenciones rechazadas sólo es significativo en el sistema cardiovascular. Como se ha comentado con anterioridad, el sistema cardiovascular conjuntamente con el aparato digestivo, respiratorio son los sistemas donde se han centrado principalmente las intervenciones, encontrándose estos relacionados con las patologías/comorbilidades más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

La distribución y relevancia de las intervenciones según el sexo fue otro de los objetivos secundarios de nuestro estudio. Tanto en hombres como en mujeres se mantiene la efectividad de un grupo a otro de intervenciones, sin embargo es únicamente el sexo femenino el que experimenta un aumento significativo de la toxicidad en las intervenciones rechazadas. Una posible explicación a este efecto es el tamaño muestral del sexo femenino, donde el número de intervenciones a evaluar es prácticamente el doble al del sexo masculino. Si bien hay que tener en cuenta que:

- Las mujeres poseen un valor de FG un 8% inferior al de los hombres independientemente de la edad por lo que una intervención a este nivel y valores de FG más bajos puede influir de manera notable en la toxicidad<sup>3</sup>.
- La prevalencia de ERC es mayor en mujeres que en hombres independientemente de la edad y de la etnia<sup>190</sup>, <sup>191</sup>.

Los pacientes de edad más avanzada (grupo >87años) fueron los más beneficiados con las intervenciones.

En todos los rangos de edad a estudio no existen diferencias significativas en cuanto a efectividad sin embargo el incremento de la toxicidad es significativo solo en aquellos pacientes

con edad >87 años. Los pacientes de edad avanzada, no sólo por sus características farmacocinéticas sino también por otros factores como su exclusión en ensayos clínicos y la polimedicación, son pacientes considerados de alto riesgo de sufrir RAM. A medida que nos encontramos con una edad más avanzada los niveles de FG son menores por lo que intervenciones a este nivel podrían resultar en un mayor beneficio en cuanto a reducción de toxicidad. Dentro de los objetivos establecidos por el Documento Marco sobre ERC publicado en 2015 dentro de la estrategia de abordaje a la cronicidad en el Sistema Nacional de Salud, un aspecto relevante del control de la ERC es la necesidad de realizar intervenciones de información y educación que contribuyan a asumir que la función renal declina desde la tercera década de la vida por lo que la IR es un proceso fisiológico asociado al envejecimiento y hay que admitir esta evidencia para que podamos evitar tanto la iatrogenia como la sobrecarga al sistema sanitario de forma injustificada por no aceptar un proceso fisiológico<sup>38</sup>.

En la literatura revisada, la mayor parte de las intervenciones se centran en servicios como Medicina Interna<sup>143, 144, 150, 151, 153</sup>.

Esto puede ser debido a la edad avanzada de muchos de los pacientes que ingresan a su cargo. Destacar que, en un estudio publicado por el servicio de farmacia de nuestro hospital previo a este trabajo de investigación, las intervenciones farmacéuticas se concentraron en el servicio de urgencias (medicina interna en segundo lugar). Este hecho se traduce en una detección precoz de aquellos pacientes con deterioro de la función renal y con fármacos que requieran algún tipo de recomendación, de tal manera que el paciente ingresa en planta desde urgencias con la intervención realizada evitando retraso y la posible repercusión clínica que existiría si la intervención se tuviera que realizar una vez que el paciente se encuentra ingresado<sup>130</sup>.

Finalmente, en el análisis de la efectividad y seguridad según los días de tratamiento, para duraciones de tratamiento >10 días se encuentran diferencias significativas en toxicidad. Como es lógico pensar, cuanto mayor es el tiempo de exposición del fármaco en el organismo mayor es el riesgo de toxicidad especialmente en situaciones como el deterioro de la función renal donde la eliminación del fármaco se ve afectada y el acúmulo de metabolitos tóxicos conllevan a la aparición de reacciones adversas sobre todo si no se realiza un ajuste posológico adecuado.





## ***CONCLUSIONES***



## 7.CONCLUSIONES.

A la vista de los resultados se puede concluir que:

1. SONAR contribuye a disminuir la toxicidad, manteniendo la efectividad, de los principios activos en los pacientes sobre los que se realizan intervenciones farmacéuticas.
2. Las intervenciones realizadas se consideraron más relevantes, en términos de mantenimiento de efectividad y aumento de seguridad, en pacientes que reciben levofloxacin, pacientes en cuyo diagnóstico se encuentra implicado el sistema cardiovascular, en mujeres, pacientes de edad más avanzada (grupo >87años) y en duraciones de tratamiento >10 días.
3. El grado de aceptación de las intervenciones farmacéuticas es elevado.
4. SONAR genera efecto aprendizaje en los profesionales sanitarios y confianza en las intervenciones farmacéuticas.
5. SONAR como herramienta informática basada en el concepto de interoperabilidad:
  - Incrementa la calidad de la AF garantizando una utilización efectiva y más segura de los medicamentos.
  - Afianza la figura del farmacéutico como pieza clave dentro del equipo multidisciplinar encargado de la atención orientada al paciente.
  - Suple la escasa y muy demandada evidencia publicada sobre el impacto clínico de las intervenciones farmacéuticas en pacientes con deterioro de la función renal.
  - Incrementa la eficiencia en el proceso de detección de PRMs.
  - Permite una optimización del tiempo empleado por el farmacéutico en la realización de intervenciones.
  - Genera recomendaciones consensuadas y bien documentadas, acordes con la evidencia científica disponible.
  - Es flexible y evita el exceso de alertas.
  - Puede ser implementada con facilidad con múltiples reglas o criterios que permitan la detección de otros PRMs.



## ***BIBLIOGRAFÍA***



## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification: Disponible en [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_ckd/toc.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm)
2. R. Alcázar y col. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. Nefrología 2008; 28 (3) 273-282.
3. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. September 2008: Disponible en <http://guidance.nice.org.uk/CG73/Guidance/pdf/English>
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int (Suppl) 2013;3(1):1-308.
5. Chronic kidney disease: early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE clinical guideline 182. Julio 2014. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg182/resources/guidance-chronic-kidney-disease-pdf>
6. Tejedor y col. Insuficiencia renal crónica. Disponible en: [http://www.docentes.utonet.edu.bo/mterang/wp-content/uploads/Insuficiencia\\_Renal\\_cronica.pdf](http://www.docentes.utonet.edu.bo/mterang/wp-content/uploads/Insuficiencia_Renal_cronica.pdf)
7. Guías SEN. Actuación en el fracaso renal agudo Nefrología 2007; 27(3).
8. Liaño F, Pascual J and The Madrid Acute Renal Failure Study Group: Epidemiology of acute renal failure: A prospective, multicenter community-based study. Kidney Int 50: 811-818, 1996.
9. Lins RL, Elseviers M, Daelemans R, Zachée P, Gheuens E, Lens S y cols.: Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure. Clin Nephrol 53: 10-17, 2000.
10. Lombardi R, Zampedri MD, Rodríguez I, Alegre S, Ursu M, Di Fabio M. Prognosis in acute renal failure of septic origin: a multivariate analysis. Renal Failure 20: 725-732, 1998.
11. Rodríguez MI, Vallés M, Sirvent JM, Mate G, Bonet A, Mauri JM: Mortalidad y factores de riesgo en pacientes con fracaso renal agudo y disfunción multiorgánica. Med Clin (Bar) 111: 247-250, 1998.
12. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ: Acute renal failure in intensive care units —causes, outcome and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. Crit Care Med 24: 192-198, 1996.
13. Stevens PE, Tamimi NA, Al-Hasani, Mikhail AI, Kearney E, Lapworth R, Prosser DI, Carmichael P: Non-specialist management of acute renal failure. Q J Med 94: 533-540, 2001



14. De Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 73: 915-921, 1990.
15. Turney JH, Marshall DH, Brownjohn AM, Ellis CM, Parsons FM: The evolution of acute renal failure 1956-1988. *Q J Med* 73: 8-15, 1990.
16. Palevsky PM, O'Connor T, Zhang JH, Star RA, Smith MW: Design of the VA/NIH acute renal failure trial network (ATN) study: intensive versus conventional support in acute renal failure. *Clin Trials* 2: 423-435, 2005
17. Ward LA, Coristidis GN, Carvounis CP: Risk factors to predict renal failure and death in the medical intensive care unit. *Intensive* 11: 114-119, 1996.
18. Chertow GM, Lazarus JM, Paganini EP, Allgren RL, Lafayette RA, Saeed MH: Predictors of mortality and the provision of dialysis in patients with acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol* 9: 692-698, 1998.
19. Barre P, Soares VA: Acute renal failure: clinical outcome and causes of death. *Renal Failure* 19: 253-257, 1997.
20. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup: Acute renal failure definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical Care* 8: R204-R212, 2004.
21. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S y cols: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 294: 813-818, 2005.
22. Douma CE, Ker Redekop WK, Van Der Meulen JH, Van Olden RW, Haeck J, Struijk DG, Krediet RT: Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 8: 111-117, 1997.
23. Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK: Comparing continuous hemofiltration with hemoialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 34: 424-432, 1999.
24. Korkeila M, Roukonen E, Takala J: Costs of care, long-term prognosis and quality of life in patients requiring renal replacement therapy during intensive care. *Intensive Care Med* 26: 1824-1831, 2000.
25. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farker A, Kaplan RMI: A randomised clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60: 1154-63, 2001.
26. Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29: 1910-1915, 2001.

27. Schiffl H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346: 305-310, 2002.
28. M.T. Tenorio y cols. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010;3(2):16-32.
29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138
30. Documento de consenso sobre la enfermedad renal crónica. Actualización 27 Noviembre 2012. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/news/images/v.\\_5.doc\\_consenso\\_final\\_\\_\\_131212\\_copy1.pdf](http://www.senefro.org/modules/news/images/v._5.doc_consenso_final___131212_copy1.pdf)
31. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139:137-147.
32. Martínez-Castelao A y col Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica *Nefrología* 2014;34(2):243-62
33. R. Alcázar y col. Enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* 2008; Supl.3,3-6
34. J. L. Górriz Teruel\* y A. Otero González. Impacto socio sanitario de la enfermedad renal crónica avanzada. *Nefrología* (2008) Supl. 3, 7-15
35. Swift et al. CKD: Individual Risk Tops 50% in Midlife, Study Estimates *Am J Kidney Dis.* 2015;65:403-411
36. A. Otero y col. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010;30(1):78-86
37. Lewington A et al. Raising Awareness of Acute Kidney Injury. *Kidney Int.* 2013;84(3):457-467.
38. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS.Subdirección General de Calidad y Cohesión Dirección General De Salud Pública, Calidad e Innovación Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad, Consejerías de Sanidad de las CCAA.Febrero 2015. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/news/images/enfermedad\\_renal\\_cronica\\_2015.pdf](http://www.senefro.org/modules/news/images/enfermedad_renal_cronica_2015.pdf)
39. Registro Español de Enfermos Renales 2013. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=128>
40. Disponible en: <http://www.ont.es/Documents/Actividad2014.pdf>
41. Hunsicker LG. The consequences and cost of chronic kidney disease befor ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1363-1364
42. R. Pons y col. El coste del tratamiento farmacológico en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2006;26(3):358-364.
43. R. Alcázar y col. Acción estratégica de la SEN frente a la enfermedad renal. *Nefrología* 2006;26(1):1-4.

44. Priya Vart et al. Mediators of the Association Between Low Socioeconomic Status and Chronic Kidney Disease in the United States *Am J Epidemiol.* 2015;181(6):385-396.
45. Gary R. Matzke et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* (2011) 80, 1122–1137
46. Stevens LA et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2749-57.
47. Gràcia Garcia S y cols. Documento de Consenso Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) y Sociedad Española de Nefrología (SEN). Disponible en [http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/2/Documentos\\_de\\_la\\_Sociedad/](http://www.seqc.es/es/Publicaciones/2/2/Documentos_de_la_Sociedad/)
48. Miller WG. Reporting estimated GFR: a laboratory perspective [Editorial]. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:645-8.
49. Coresh J, Stevens LA. Kidney function estimating equations: where do we stand? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2006;15(3):276-284.
50. Kamyar Kalantar-Zadeh et al. Toward More Accurate Detection and Risk Stratification of Chronic Kidney Disease. *JAMA.* 2012; 307(18):1976-1977
51. S.Gracia y cols. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos *Nefrología* 2006; 26(6).
52. Montanes-Bermudez R, Gracia-Garcia S. Use of estimated glomerular filtration formulas for dose adjustment. *Nefrología* 2012;32(2):253-255
53. Gracia S, Montañés R, Bover J, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, Orte LM; Sociedad Española de Nefrología. Recommendations for the use of equations to estimate glomerular filtration rate in adults. Spanish Society of Nephrology. *Nefrología.* 2006;26(6):658-65
54. R. Montañés Bermúdez y cols. Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011; 31 (3):331-45.
55. Peñalver y col. Insuficiencia renal crónica VII. Algoritmo terapéutico. Problemas que pueden surgir y su solución. Guía clínica de Insuficiencia Renal en Atención Primaria. Disponible en: [http://www.semergen.es/semergen/microsites/manuales/insuf\\_renal/insuf\\_renal.htm](http://www.semergen.es/semergen/microsites/manuales/insuf_renal/insuf_renal.htm)
56. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359(17):1811-21.
57. ALM de Francisco y col. Epidemiología de la enfermedad renal crónica en pacientes no nefrológicos. *Nefrología* 2009; 29(Sup. Ext. 5):101-105
58. Liaño y col. Insuficiencia renal aguda. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/cap6\\_copy1.pdf?check\\_idfile=513](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/cap6_copy1.pdf?check_idfile=513)

59. Alcázar Arroyo y col. Alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido base. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/cap12.pdf?check\\_idfile=519](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/cap12.pdf?check_idfile=519)
60. Lauzurica Valdemoros y col. Fármacos e insuficiencia renal. Disponible en: [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/cap11\\_copy1.pdf?check\\_idfile=518](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/cap11_copy1.pdf?check_idfile=518)
61. Myrna Y. Munar. Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am Fam Physician* 2007;75:1487-96
62. Azanza y col. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática *Enferm Infecc Microbiol Clin.*2009;27(10):593–599.
63. Garcia criado y col. Utilización de fármacos en insuficiencia renal. Fármacos contraindicados (contraindicación absoluta y reactiva). Guía clínica de Insuficiencia Renal en Atención Primaria. Disponible en: [http://www.semergen.es/semergen/microsites/manuales/insuf\\_renal/insuf\\_renal.htm](http://www.semergen.es/semergen/microsites/manuales/insuf_renal/insuf_renal.htm)
64. Prescribing principles for patients with chronic kidney disease. Disponible en: <http://www.pharmacyinpractice.com/archive/2008-volume-18-issue-1/7-PIP-Therapeutic-options-Jan-Feb-08.pdf>
65. Camarón Echeandía I y col. Seguridad del paciente: objetivo prioritario del sistema sanitario. (En: Astella Pharma, S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.12-23.)
66. Disponible en: <http://www.who.int/patientsafety/es/>.
67. Marco conceptual de la Clasificación Internacional para la seguridad del paciente. (Disponible en: [http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps\\_full\\_report\\_es.pdf](http://www.who.int/patientsafety/implementation/icps/icps_full_report_es.pdf)
68. Camarón Echeandía I y col. Seguridad del paciente: objetivo prioritario del sistema sanitario. En: Astella Pharma, S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.12-23. (European Commision. DG Health and Consumer Protection.Patient safety. April 2005.Disponible en:[http://ec.europa.eu/health/patient\\_safety/key\\_documents/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/patient_safety/key_documents/index_en.htm)).
69. Camarón Echeandía I y col. Seguridad del paciente: objetivo prioritario del sistema sanitario. En: Astella Pharma,S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.12-23. (Aibar C, Aranaz JM. Seguridad del paciente y prevención de efectos adversos (CD-ROM).Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo 2007.)
70. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud (APEAS).Disponible en: [http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio\\_apeas.pdf](http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estudio_apeas.pdf).
71. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. Error Reporting and Preventing. Disponible en: <http://www.nccmerp.org/pdf/reportFinal2005-11-29.pdf>

72. Worl Health Organization. Requeriments for adverse reaction reporting. Ginebra, Suiza: Worl Health Organization; 1975)
73. Camarón Echeandía I y col. Seguridad del paciente: objetivo prioritario del sistema sanitario. (En: Astella Pharma, S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.12-23. (Consenso Granada: Ars Pharm 2007; 48 (1): 5-17.)
74. Consenso Granada: Ars Pharm 2007; 48 (1): 5-17.
75. Otero M.J y col.Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000 Farm Hosp. 2008;32 (1):38-52
76. Expert Group on Learning from Adverse Events in the NHS. An organisation with a memory. London: Stationery Office, 2000
77. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. To err is human: Building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
78. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. N Engl J Med 1991;324:370-6.
79. Gawabde AA, Thomas EJ, Zinder MJ et al. The incidence and nature of surgical adverse events in Colorado and UTA in 1992. Surgery 1999; 126: 66-75.
80. Wilson RM, Runchiman WB, Gibberd RW, Harrisson BT, Newby L, Hamilton JD. The quality i Australian health care study. Med J Aust 1995; 163: 458-71.
81. Schiolier T, Lipezak H, Pederse BI, et al. Danish adverse events study. Incidence and adverse effects in hospitals. A retrospective study of medical records, Ugeskr laeger 2001; 163: 5370-8.
82. Vincent C, Neale G, Woloshynowych M. Adverse events in British hospitals: preliminary retrospective record review. BMJ 2001; 322: 517-9
83. Pardo Hernández A.: La seguridad de la asistencia sanitaria (I).La Seguridad del paciente. En: Tratado de Medicina Legal y Ciencias Forenses. S Delgado Bueno (Dir).Tomo I Derecho Sanitario. Editorial Bosch. Barcelona. 2012; capítulo 14:345-360.
84. Aranaz Andres et al (Grupo ENEAs) Impact and preventability of adverse events in Spanish public hospitals: results of the Spanish National Study of Adverse Events (ENEAS) Int. Journal for Quality in Health Care, Volume 21, Issue 6, Pp. 408-414
85. González Arnáiz y col. Prevención de sucesos adversos. (En: Astella Pharma, S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.73-81.)
86. J. Requena y col. Estudio de la prevalencia de efectos adversos en la asistencia hospitalaria de la Comunidad Valenciana.RevCalidAsist.2010; 25(5):244-249

87. P.Alonso et al .INGRESOS HOSPITALARIOS CAUSADOS POR MEDICAMENTOS: INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS Y COSTE. *Farmacia Hosp* Vol. 26. N.º 2, 2002
88. Otero López MJ y col. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)*. 2006; 26:77-89.
89. Evolución de la implantación de prácticas seguras de utilización de medicamentos en los hospitales españoles (2007-2011). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
90. Lacasa C, Ayestaránb A y Coordinadoras del Estudio Multicéntrico para la Prevención de Errores de Medicación (EMOPEM). Estudio Multicéntrico español para la Prevención de Errores de Medicación. Resultados de cuatro años (2007-2011). *Farm Hosp* 2012;36(5):356-367
91. Andueza Granado y col. Estudios epidemiológicos sobre seguridad del paciente. (En: Astella Pharma,S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.26-47.)
92. Otero M.J y col. ERRORES DE MEDICACIÓN Y GESTIÓN DE RIESGOS. *Rev Esp Salud Pública* 2003, Vol. 77, N.º 5
93. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. To err is human: Building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1999; Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Crossing the quality chasm: A new health system for the 21st century. Washington (DC): National Academy Press; 2001; Manasse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 2. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 1141-52.
94. Leape LL. A systems analysis approach to medical error. En: Cohen MR, editor. Medication Errors. Washington (DC): American Pharmaceutical Association; 1999. p. 1-14.
95. Wears RL. The science of safety. En: Zipperer L, Cushman S, editores. Lessons in patient safety. Chicago (IL): National Patient Safety Foundation; 2001. p. 1-6.
96. Reason J. Human error: models and management. *Br Med J* 2000; 320: 768-770.
97. Schiller JH, Rozental J, Tustsch KD et al. Inadvertent administration of 480 mgIm2 of cisplatin. *Am J Med*. 1989; 86:624-625.
98. Pike IM and Arbus MH. Cisplatin overdosage. *Am J Hosp Pharm*. 1992; 19: 1668.
99. Letter.; Chu G, Mantin R, Shen YM et al. Massive cisplatin overdose by accidental substitution for carboplatin. *Cancer*. 1993; 73:3707- 3714.
100. Woods D, Cook R. From counting failures to anticipating risks: Possible futures for patient safety. En: Zipperer L, Cushman S, editores. Lessons in patient safety. Chicago (IL): National Patient Safety Foundation; 2001. p. 89-97.
101. Cohen MR, Smetzer JL. Risk analysis and treatment. En: Cohen MR, ed. Medication Errors. Washington, D.C.: American Pharmaceutical Association; 1999.

102. Runciman WB, Moller J. Iatrogenic injury in Australia. A report prepared by the Australian Patient Safety Foundation. Canberra: The Australian Patient Safety Foundation; 2001.
103. Otero MJ. La gestión de riesgos en la prevención de los errores de medicación. En: Formación continuada en farmacoterapia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H.). Madrid. Arán Ediciones, S.L.; 2007. p. 109-51.
104. Seguridad del paciente: cuidado con los errores de medicación. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Volumen 18, Nº 3 Mayo-Junio 2010.
105. Preámbulo a las soluciones para la seguridad del paciente-Mayo 2007. Disponible en: <http://www.ccforspatientsafety.org/Common/pdfs/fpdf/ICPS/PatientSolutionsSpanish.pdf>
106. Otero MJ, Martín R, Robles D, Codina C. Errores de medicación. En: Bonal Falgas J, Domínguez-Gil Hurlé, Gamundi Planas MC et al, editores. Farmacia Hospitalaria. 3ª ed. Madrid: SCM, SL (Doyma); 2002.p. 713-47.
107. Alonso Hernández y col. INGRESOS HOSPITALARIOS CAUSADOS POR MEDICAMENTOS: INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS Y COSTE. Farmacia Hosp Vol. 26. N.º 2, 2002
108. Rodriguez-Monguio R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. Pharmacoeconomics 2003; 21(9):623-650.
109. Field TS, Gilman BH, Subramanian S, Fuller JC, Bates DW, Gurwitz JH. The costs associated with adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. Med Care 2005; 43(12):1171-1176
110. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. JAMA. 1995; 274:29-34.
111. Schneider P, Gift M, Lee Y, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. Am J Health-Syst Pharm 1995; 52(21):2415-2418.
112. Climente C, Quintana V, Martinez G, Atienza A, Jiménez NV. Prevalencia y características de la morbilidad relacionada con los medicamentos como causa de ingreso hospitalario. Aten Farm 2001; 3(1):9-22.
113. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. Arch Intern Med 1995; 155: 1949-56.
114. Cohen V, Jellinek SP, Hatch A, Motov S. Effect of clinical pharmacists on care in the emergency department: a systematic review. Am J Health- Syst Pharm. 2009;66: 1353-61.
115. Ucha Samartín M. ANÁLISIS DE LOS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS TRAS LA INTEGRACIÓN DE UN FARMACÉUTICO. Emergencias 2012; 24: 96-100

116. Parody Rúa y col .Efectividad y estimación de costes en una intervención sobre problemas relacionados con los medicamentos en atención primaria Aten Primaria. 2005;35:472-7. - vol.35 núm 09
117. 2020 Hacia el futuro con seguridad. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es>
118. Miller, George A. "WordNet - About Us." WordNet. Princeton University. 2009.<http://wordnet.princeton.edu>
119. Interoperabilidad en los sistemas de información documental: La información debe fluir Disponible en:[http://ascolbi.org/eventos/congreso\\_2007/archivos/Laureano.pdf](http://ascolbi.org/eventos/congreso_2007/archivos/Laureano.pdf)
120. Miller, P. Interoperability: What it is and why should I want it. Ariadne, 24. Disponible en: <http://www.ariadne.ac.uk/issue24/interoperability>
121. Microsoft.Interoperabilidad en la Administración Pública - Facilitando la prestación de e-Servicios 2005.Disponible en:<[http://download.microsoft.com/download/c/8/a/c8a29cb1-4677-4d84-b540-167926847a84/govteservices\\_ES.doc](http://download.microsoft.com/download/c/8/a/c8a29cb1-4677-4d84-b540-167926847a84/govteservices_ES.doc)>
122. Real Decreto 4/2010, de 8 de enero, por el que se regula el Esquema Nacional de Interoperabilidad en el ámbito de la Administración Electrónica. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2010/01/29/pdfs/BOE-A-2010-1331.pdf>
123. Interoperabilidad y estándares en sistemas de salud. Conceptos y niveles de interoperabilidad. Master Universitario en Informática Pluridisciplinar.Universidad de Alcalá.
124. Interoperabilidad y estándares en sistemas de salud. Estrategias para la obtención de sistemas interoperables Master Universitario en Informática Pluridisciplinar.Universidad de Alcalá.
125. Andueza Granados K y col.El papel de las nuevas tecnologías en la seguridad del paciente. En: Astella Pharma,S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.148-179.
126. Bates DW. Preventing medication errors: A summary. AmJ Health-Syst Pharm 2007;64 (Supl9): S3-9.
127. Papel del farmacéutico de hospital en las nuevas tecnologías en el sector sanitario.Grupo TECNODisponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/papelfco/Papel\\_Farmacautico\\_Nuevas\\_Tecnologias.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/papelfco/Papel_Farmacautico_Nuevas_Tecnologias.pdf)
128. T. Bermejo Vicedo y Grupo TECNODisponible en: [http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/papelfco/Papel\\_Farmacautico\\_Nuevas\\_Tecnologias.pdf](http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/papelfco/Papel_Farmacautico_Nuevas_Tecnologias.pdf)
129. Martinez bengoechea y col. Procesos semiautomáticos en la detección de problemas relacionados con medicamentos. En: Astella Pharma,S.A editores. Seguridad del paciente. Estrategias para el uso seguro del medicamento. España: 2012.p.184-195.
130. Gallego Úbeda M y col.Impacto de un programa de validación transversal en atención farmacéutica al paciente con insuficiencia renal.Aten Farm 2011, 13(5): 257-270



131. MA.Campos Fernández de Sevilla y col. Desarrollo de un software integrado de ayuda a la validación farmacéutica. *Farm hosp.* 2012;36(5):351-355
132. Bindoff IK, Tenni PC, Peterson GM, Kang BH, Jackson SL. Development of an intelligent decision support system for medication review. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32:81---
133. Ficha técnica Levofloxacin®. Disponible en [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
134. Álvarez Lerma y col. Política de antibióticos en pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2010; 34(9):600-608
135. Póvoa P et al. C-Reactive Protein as a Marker of Infection in Critically ill Patients. *Clinical Microbiology and Infection* 11(2):101-108, Feb 2005.
136. Prat Aymerich C y col. Procalcitonina y marcadores de infección. *Ed Cont Lab Clín* 2004;7: 38-43
137. Póvia P et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care* 2006; 10(2):R63.
138. Ficha técnica Metoclopramida®. Disponible en [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
139. Ficha técnica Ranitidina®. Disponible en [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
140. Ficha técnica Metformina®. Disponible en [www.aemps.es](http://www.aemps.es)
141. Grupo de Nuevas Tecnologías de la SEFH (TECNO). Disponible en: <http://www.sefh.es/01grupotecno.php>.
142. Disponible en: <http://www.ont.es>
143. Ramírez Herráiz E y col. Evaluación de las intervenciones farmacéuticas en pacientes con insuficiencia renal. Registro en un programa de prescripción electrónica. *Aten Farm* 2010;12(3):189-92
144. Devesa García y col. Atención farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal. *Farm Hosp.* 2012; 36(6):483-491
145. Gallieni M et al. Drugs in the Elderly With Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(3):342-344.
146. Van Pottelbergh G et al. Drug prescriptions unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older. *Eur J Gen Pract.* 2014 Sep;20(3):190-5.
147. Delgado Silveira y col. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp GeriatrGerontol.* 2009; 44(5):273-279
148. Jackson CF, Wenger NK. Enfermedad cardiovascular en el anciano. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64:697-712
149. De la Iglesia Martínez F y col. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y comorbilidades. *Galicia Clin [Internet].* 2012 [citado 30 May 2014]; 73(Supl.1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.galiciaclinica.info/PDF/17/310.pdf>
150. Ruano M y col. Adecuación de la farmacoterapia en insuficiencia renal. Utilidad de la prescripción electrónica. *Aten Farm* 2012;14(1):27-33.

151. Alañón Pardo AM y col. Ajuste posológico de antibióticos en pacientes con insuficiencia renal. *Aten Farm* 2010; 12(1):33-8.
152. Montañés Pauls B y col. Ajuste de dosificación de medicamentos en pacientes ancianos institucionalizados con insuficiencia renal. *Farm Hosp.* 2009;33(1):43-7.
153. Arrabal-Durán P y col. Intervenciones farmacéuticas en las prescripciones de pacientes ingresados con insuficiencia renal crónica. *Nefrologia* 2014; 34(6):710-
154. Hassan Y et al. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Ann Pharmacother.* 2009 Oct;43(10):1598-605
155. Baum S et al. Appropriate dosing in patients with impaired renal function on medical wards before and after an educational intervention. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jan;48(1):29-35
156. Such Díaz A y col. Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based, semi-automated system. *Int J Clin Pharm.* 2013 Dec;35(6):1170-7.
157. Martínez Bernabé y col. Sistemas de soporte a la toma de decisiones clínicas en insuficiencia renal. *Farm Hosp.* 2014; 38 (3):216-222.
158. Kawamoto K, Houlihan CA, Balas EA, Lobach DF. "Improving clinical practice using clinical decision support systems: a systematic review of trials to identify features critical to success". *BMJ.* 2005;330:765.
159. Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc.* 2003;10(6):523-30.
160. Computerized decision support systems: improving patient safety in nephrology. Chang, J. et al. *Nat. Rev. Nephrol.* 7, 348–355 (2011); published online 19 April 2011; doi:10.1038/nrneph.2011.50
161. Salgado TM y col. Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: an analysis of systematic reviews. *Ann Pharmacother.* 2013 Nov;47(11):1498-506
162. Salgado tm y col. Pharmacists' interventions in the management of patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 276–292.
163. Stemer G et al. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC Nephrol.* 2011 Jul 22;12:35.
164. Rodríguez Torné G y col. Impacto clínico y económico de las intervenciones farmacéuticas. *Revista Cubana de Farmacia* 2011;45(1):50-59
165. Ruano M, Jiménez E. Modelos de dispensación para mejorar la calidad en la atención al paciente. *Rev Calidad Asistencial.* 1998;13(2):136-40.

166. Valverde MP, Martín RM, Arribas O, et al. Evaluación de la calidad de un Sistema de dispensación en dosis unitaria. Comunicación I Congreso Mundial sobre envasado de medicamentos en dosis unitaria. Alicante: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
167. Hug, B. L. et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int.* 76, 1192–1198 (2009).
168. Miller, A. & Price, G. Gabapentin toxicity in renal failure: the importance of dose adjustment. *Pain Med.* 10, 190–192 (2009).
169. Zand, L., McKian, K. P. & Qian, Q. Gabapentin toxicity in patients with chronic kidney disease: a preventable cause of morbidity. *Am. J. Med.* 123, 367–373 (2010).
170. Williams, S. G., Bird, M. & Currie, P. A 67 year old female with renal failure and sinus bradycardia. *Postgrad. Med. J.* 80, 48 (2004).
171. Sica, D. A. & Gehr, T. W. Calcium-channel blockers in end-stage renal disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 12, 123–131 (2004).
172. Chen, E. Morphine overdose in a patient with renal failure. *Clinical cases and images* [online], <http://clinicalcases.org/2003/10/morphine-overdose-in-renal-failure.html> (2009).
173. Bernstein, J. M. & Erk, S. D. Choice of antibiotics, pharmacokinetics and dose adjustments in acute and chronic renal failure. *Med. Clin. North Am.* 74, 1059–1076 (1990).
174. Azienza y col. Uso de antimicrobianos en pacientes con insuficiencia renal o hepática. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27 (10):593–599.
175. Lomaestro B. Fluoroquinolone-Induced Renal Failure. *Drug Safety* 2000 Jun; 22 (6): 479-485.
176. Famularo et al. Nephrotoxicity and Purpura Associated with Levofloxacin. *The Annals of Pharmacotherapy* 2002 September, Volume 36.
177. Bellon y col. Seizures associated with levofloxacin: case presentation and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* (2009) 65:959–962
178. Airey K, Koller E. Acute hepatitis associated with levofloxacin in patient with renal insufficiency. *CMAJ.* 2003;169:755.
179. Schwalm JD et al. Acute hepatitis associated with oral levofloxacin therapy in a hemodialysis patient. *CMAJ* 2003;168(7):847-8
180. Tachi T et al. Impact of levofloxacin dose adjustments by dispensing pharmacists on adverse reactions and costs in the treatment of elderly patients. *Pharmazie.* 2013 Dec;68(12):977-82.
181. Sewell DD et al. Metoclopramide-associated tardive dyskinesia in hemodialysis patients with diabetes mellitus. Two case reports. *Gen Hosp Psychiatry.* 1992 Nov;14(6):416-9.

182. Sirota R. et al. Metoclopramide-Induced Parkinsonism in Hemodialysis Patients: Report of Two Cases. *Arch Intern Med.* 1986;146(10):2070-2071
183. Moos D. et al. Metoclopramide and Extrapyrarnidal Symptoms: A Case Report. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, Vol 23, No 5 (October), 2008: pp 292-299.
184. Ruiz MI y col. Síndrome confusional agudo (delirium). Guía práctica de diagnóstico y tratamiento. Disponible en: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/pqe/GUIA%20SINDROME%20CONFUSIONAL%20AGUDO.pdf>
185. Levkoff SE et al. Identification of factors associated with the diagnosis of delirium in elderly hospitalized patients. *J. Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1099- 1104.
186. Durandal Montaña JR. Trastornos Psiquiátricos Inducidos por Medicamentos. *Rev Cient Cienc Med* 2011; 14(1): 21-24
187. Lalau JD, Race JM. Lactic acidosis in metformin-treated patients: Prognostic value of arterial lactate levels and plasma metformin concentrations. *Drug Saf.* 1999;20:377---84.4.
188. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care.* 1999;22:925---7.5
189. Vélez-Díaz-Pallarés y col. Intervención farmacéutica en la prescripción de metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal. *Manuel Av Diabetol.* 2014;30(1):17---22
190. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1791---3.6.
191. Hemmelgarn BR et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. *Kidney Int* 2006;69:2155-61.
192. Hallan SI et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2275-84.



***PUBLICACIONES  
RELACIONADAS***



## **9. PUBLICACIONES RELACIONADAS.**

- “Interoperabilidad aplicada a la atención farmacéutica al paciente con insuficiencia renal” 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid Octubre 2010.
- “Interoperabilidad aplicada a la validación de la prescripción”. Comunicación oral presentada al 17 Congreso Nacional de hospitales, Madrid. Abril 2011.
- “Interoperabilidad en validación farmacéutica”. 56 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Santiago de Compostela. Octubre 2011.
- “Interoperabilidad aplicada a la validación farmacoterapéutica. Codisfar: una herramienta colaborativa de seguridad para el paciente” Jornadas de Buenas Prácticas: Eficiencia en la prescripción de la teoría a la práctica. Junio 2012.
- “Optimización de las intervenciones farmacéuticas en pacientes con insuficiencia renal: software basado en interoperabilidad de sistemas” 57 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Bilbao. Octubre 2012.
- “Codisfar una herramienta colaborativa de carácter multicéntrico para una validación farmacéutica asistida y segura” .XVIII Congreso Nacional Farmacéutico. Santander. Octubre 2012.
- Gallego Úbeda, M, Tutau Gómez, F, Delgado Téllez, L,Campos Fernández de Sevilla, MA.Impacto de un programa de validación transversal en atención farmacéutica al paciente con insuficiencia renal.Aten Farm 2011, 13(5): 257-270.
- MA.Campos Fernández de Sevilla,F.Tutau Gómez,M.Gallego Úbeda, L.Delgado. Desarrollo de un software integrado de ayuda a la validación farmacéutica.Farm hosp.2012;36 (5):351-355.





***ANEXOS***



## ***10. ANEXOS***

PRINCIPIO ACTIVO	RECOMENDACIÓN	BIBLIOGRAFIA
ABACAVIR+LAMIVUDINA	ClCr<50ml/min no recomendado su uso (administrar por separado ajustando la dosis)	Ficha técnica disponible en: <a href="http://www.agedmed.es">www.agedmed.es</a>
ABACAVIR+LAMIVUDINA+ZIDOVUDINA	ClCr<50ml/min no recomendado su uso (administrar por separado ajustando la dosis)	Ficha técnica disponible en: <a href="http://www.agedmed.es">www.agedmed.es</a>
ACETAZOLAMIDA	ClCr 10-50 ml/min: administrar c/12h. Contraindicado en ClCr<10 ml/min (ineficaz).	<a href="http://www.uptodate.com">www.uptodate.com</a>
ACETILSALICILISINA	Contraindicado en IR grave	Ficha técnica disponible en: <a href="http://www.agedmed.es">www.agedmed.es</a>
ACETILSALICILICO ACIDO	Contraindicado en IR grave (ClCr < 10 ml/min)	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
ACICLOVIR	<p>-IV: ClCr&gt;50ml/min: 100%D/8h; ClCr25-50ml/min: 100%D/12h;</p> <p>ClCr 10-25ml/min: 100%D/24h; ClCr 0-10ml/min: 50%D/24h.</p> <p>-VO:Pauta800mg 5 dosis/día:</p> <p>ClCr10-25ml/min:800mg/8h</p> <p>ClCr0-10:800mg/12h,Pauta400mg/12h</p> <p>ClCr 0-10ml/min:200mg/12h Pauta200mg/4h:ClCr 0-10ml/min:200mg/12h</p>	<p>Opendatabase: Opendatabase: Micromedex healthcare series. Disponible en: <a href="http://www.thomsonhc.com/home/dispatch/healthcare">www.thomsonhc.com/home/dispatch/healthcare</a></p> <p>series. Disponible en: <a href="http://www.thomsonhc.com/home/dispatch/">www.thomsonhc.com/home/dispatch/</a></p>

<b>ADEFOVIR DIPIVOXIL</b>	ClCr>50ml/min: sin cambios.ClCr 30-49ml/min :c/48h.ClCr 10-29ml/min: c/72h. HD: 10mg/7 días tras HD	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/"><b>WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</b></a>
<b>ALFENTANILO</b>	Precaución.Excreción disminuida	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/"><b>WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</b></a>
<b>ALOPURINOL</b>	Se recomienda comienzo con un máximo de 100mg/24h(a intervalos mayores si IR grave) y ajustar según respuesta y tolerancia.Determinar periódicamente: Cr,ac.úrico,enz.hepáticas y hemograma.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES"><b>WWW.AGEMED.ES</b></a>
<b>AMIKACINA</b>	Monitorizar.Ajuste según niveles plasmáticos. Misma dosis de carga, orientativo:ClCr>50ml/min: 60-90% dosis/12h;ClCr 10-50ml/min: 30-70%dosis/12-18h;ClCr<10 ml/min:20-30%dosis/24-48h	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM"><b>WWW.UPTODATE.COM</b></a>
<b>AMILORIDA+HIDROCLOROTIAZIDA</b>	Riesgo de hiperpotasemia(amilorida) en IR.ClCr 10-50ml/min :50%dosis amilorida ClCr<10ml/min:evitar.Tiazidas poco efectivas en IR.	Medimecum 16ªed. 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>AMINOCAPROICO, ACIDO</b>	IR moderada-severa:15-25% dosis estándar	Medimecum 16ªed. 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>AMISULPRIDA</b>	ClCr 30-60ml/min:reducir dosis a la mitad;ClCr 10-30ml/min:reducir dosis a la tercera parte.ClCr<10ml/min:precaución extrema	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES"><b>WWW.AGEMED.ES</b></a>
<b>AMOXICILINA</b>	ClCr>30 no ajuste dosis, ClCr 10-30: 500 mg c/12h ,ClCr<10: 500mg c/24h	Mensa j y col.Guía de terapéutica antimicrobiana. 22 <sup>a</sup> ed.Barcelona.Editorial:Antares.2012

<b>AMOXICILINA + AC CLAVULANICO</b>	ADULTOS:ORAL:ClCr 10-30ml/min: 500/125mg/12h ; <10ml/min :500/125mg/24h.HD:500mg/125mg inicial+500mg/125mg durante HD+500/125mg después HD.IV:ClCr 10-30ml/min:1g inicial despues 500mg/12h; ClCr<10ml/min 1g inicial despues 250mg/12h.HD:1g inicial, 500mg/24h+500mg adicionales tras diálisis	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>AMPICILINA</b>	ClCr>50ml/min:c/6h.ClCr 10-50ml/min:c/6-12h,ClCr<10ml/min:c/12-16h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</a>
<b>ATAZANAVIR</b>	No requiere ajuste. En HD se recomienda su uso potenciado.	Documento de consenso de Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana /Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana  (enero 2012)
<b>ATENOLOL</b>	IV: ClCr 15-35 ml/min 10 mg/2días; ClCr< 15 ml/min 10 mg/4 días. VO: ClCr 15-35 ml/min 25-50 mg/día (o 50 -100 mg/2 días); ClCr < 15 ml/min 25-50 mg/2 días	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>ATOVACUNA+ PROGUANIL</b>	ClCr>30 ml/min no requiere ajuste; ClCr <30 ml/min se recomienda tratamiento alternativo para paludismo agudo por P.falciparum. En profilaxis paludismo P. falciparum: contraindicado si ClCr<30ml/min.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>AZATIOPRINA</b>	ClCr10-50ml/min:75% dosis.ClCr<10ml/min:50% dosis.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>

<b>AZTREONAM</b>	ClCr 10-30ml/min: disminuir dosis 50% después de una dosis de carga de 1-2g. ClCr <10ml/min: dosis carga habitual seguida de 25% de dicha dosis.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>BENCILPENICILINA</b>	ClCr: 10-50ml/min: 75% dosis habitual, ClCr<10ml/min:20-50% dosis habitual.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>BISOPROLOL</b>	IR grave(ClCr<20ml/min):no exceder de 10mg/24h.(alternativamente 5mg/12h)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>BROMAZEPAM</b>	Comenzar con dosis pequeñas,incrementar con precaución.Posible aumento depresión SNC	Medimecum 16ªed. 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>BUPROPION</b>	D máx:150mg/día	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>CALCIO FOSFATO</b>	Precaución, ClCr<25ml/min ajustar dosis en función de los niveles séricos de calcio	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>CALCIO GLUCONATO+CALCIO SACARATO</b>	Contraindicado en IR severa.	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>CALCIO, CARBONATO</b>	Precaución, ClCr<25ml/min ajustar dosis en función de los niveles séricos de calcio	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>CALCIO, CLORURO</b>	Precaución, ClCr<25ml/min ajustar dosis en función de los niveles séricos de calcio	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>



<b>CALCIO, PIDOLATO</b>	Precaución, ClCr<25ml/min ajustar dosis en función de los niveles séricos de calcio	WWW.UPTODATE.COM
<b>CANDESARTAN</b>	Monitorizar K y Cr. ClCr<15ml/min: pocos datos: en estos pacientes, ajustar con precaución y monitorizar PA.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>CAPECITABINA</b>	ClCr < 30 ml/min: evitar; ClCr 30 - 50 ml/min: reducción del 75% de la dosis inicial. ClCr > 50 ml/min: dosis completa	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>CAPTOPRILO</b>	ClCr > 40 ml/min: 150 mg/día. ClCr 21-40 ml/min: 100 mg/día. ClCr 10-20 ml/min: 75 mg/día. ClCr< 10 ml/min: 37,5 mg/día	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>CARBETOCINA</b>	Contraindicado	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>CARBOPROST TROMETAMINA (PG F2ALFA)</b>	Contraindicado en enfermedad renal activa	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>CEFACLOR</b>	ClCr>10ml/min:no ajuste.ClCr<10ml/min:500mg/12h	Mensa j y col.Guía de terapéutica antimicrobiana. 22 <sup>a</sup> ed.Barcelona.Editorial:Antares.2012
<b>CEFALEXINA</b>	ClCr>50ml/min:c/8h.ClCr<50ml/-min:c/12h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>CEFAZOLINA</b>	ClCr 35-54ml/min:dosis completa/8h;ClCr 11-34ml/min:50% dosis/12h.ClCr<10ml/min:50% dosis /18-24h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/

<b>CEFEPIME</b>	Pielonefritis(IV/IM):ClCr>50:1g/12,ClCr30-50:1g/24h,11-29:500mg/24h,ClCr<10:250mg/24,HD:500mg/24h.Inf. grave (IV):>50:2g/12h,30-50:2g/24h,11-29:1g/24h,<10 y HD:500/24h.  Empírico neutrop/pseudomonas(IV):>50:2g/8h, 30-50:2g/12h,11-29:2g/24h,<10:1g/24h, HD: 500mg/24	WWW.UPTODATE.COM
<b>CEFIXIMA</b>	Cl Cr > 20 ml/min, no modificar la dosis; si ClCr es inferior: reducir dosis a la mitad. Pacientes hemodializados, no exceder los 200 mg/día.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>CEFOTAXIMA</b>	ClCr>50ml/min: q6h; ClCr 10-50: q6-12h; ClCr<10ml/min: q24h. Alternativo:ClCr<20 ml/min: reducir dosis un 50%	WWW.UPTODATE.COM
<b>CEFOXITINA</b>	ClCr: 30-50ml/min 1-2 g/8-12h; 10-29ml/min 1-2 g/12-24h; 5-9 ml/min 500 mg-1 g/12-24h; <5ml/min 500 mg-1g/24-48h	WWW.UPTODATE.COM
<b>CEFTAZIDIMA</b>	Dosis inicial 1g. ClCr 31-50ml/min: 1g/12h; ClCr 30-16ml/min: 1g/24h; ClCr 15-6ml/min: 0,5g/24h; <5ml/min: 0,5g/48h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>CEFTRIAXONA</b>	ClCr≥10ml/min:no ajuste.ClCr<9ml/min:2g/24h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>CEFUROXIMA</b>	ClCr10-20ml/min:750mg/12h.ClCr<10ml/min:750mg/24h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>CEFUROXIMA-AXETILO</b>	C Cr<20ml/min: reducir dosis a una única toma al día.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>CICLOFOSFAMIDA</b>	Algunos autores recomiendan: si ClCr<10ml/min: 75% dosis. Moderadamente dializable, si HD administrar 50% dosis postHD	WWW.UPTODATE.COM

<b>CICLOSPORINA A</b>	Ajustar dosis según Cr y niveles en sangre del fármaco.	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>CIMETIDINA</b>	ClCr 0-15ml/min:200mg/12h.ClCr 15-30ml/min:200mg c/8h.ClCr 30-50 ml/min 200mg c/6h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>CIPROFLOXACINO</b>	Oral: ClCr 31-60 ml/min:1000 mg/día; si ClCr ≤ 30 ml/min: 500 mg/día. IV: ClCr 31 - 60 ml/min: 800 mg/día; ClCr ≤ 30 ml/min: 400 mg/día	Mensa j y col.Guía de terapéutica antimicrobiana. 22 <sup>a</sup> ed.Barcelona.Editorial:Antares.2012
<b>CITALOPRAM</b>	No recomendado en con IR grave (ClCr< 20 ml/min)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>CLARITROMICINA</b>	ClCr<30ml/min:reducir dosis a la mitad (250 mg/12h)	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</a>
<b>CLORAMBUCILO</b>	Algunos autores recomiendan: si ClCr10-50 ml/min: 75% dosis, ClCr<10ml/min: 50% dosis.	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>CLORAZEPATO DIPOTASICO</b>	En IR suele ser suficiente la mitad de la posología media indicada	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>CLOROQUINA</b>	IR leve o moderada pueden requerir ajuste de dosis.ClCr<10ml/min: administrar el 50% de la dosis, si el tratamiento es prolongado la dosis debe reducirse a 50-100 mg/día de cloroquina base.	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>CLORTALIDONA</b>	IR leve-moderada: administrar cada 24h, ClCr <10 ml/min: cada 48h. Evitar si Cr > 2,5. Los pacientes con IR en general son refractarios a las tiazidas	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</a>

<b>CODEINA</b>	ClCr 10-50ml/min:75% dosis, ClCr<10ml/min:50% dosis.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/DOCUMENTO DE CONSENSO DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/DOCUMENTO DE CONSENSO DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA</a>
<b>COLCHICINA</b>	Según alerta AGEMED 4/08/10:en IR moderada (ClCr 30-50ml/min):ajuste de dosis o aumentar intervalo;ClCr<30ml/min:está contraindicado su uso.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>COLISTIMETATO DE SODIO</b>	ClCr>75ml/min:no ajuste, ClCr 40-75ml/min:1-1,5MUI/12h; ClCr 25-40ml/min:0,8-2MUI/1-2 veces día. ClCr<25ml/min:1-1,5MUI/36h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>DABIGATRAN</b>	Contraindicado si ClCr <30ml/min. Tras cirugía reemplazo rodilla o cadera: ClCr30-50ml/min :precaución:1 cap 75mg 1-4h tras interv y posteriormente 2 cap 75mg /24h. Fibrilación Auricular: ClCr 30-50: 1 cap 150mg /12h (pacientes con alto riesgo de sangrado: 1 cap 110mg/12h)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>DAPTOMICINA</b>	ClCr >30 ml/min: 4-6mg/kg/24h; ClCr <30 ml/min: 4-6 mg/kg/48h	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a> , OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</a>
<b>DEFERASIROX</b>	ClCr≥40mL/min monitorizar función renal, si aumento Cr puede requerir ajuste dosis o interrupción. Si ClCr<40mL/min contraindicado.	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a> , OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</a>
<b>DEFEROXAMINA</b>	ClCr<10ml/min:disminuir dosis al 50%	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).

<b>DESMOPRESINA</b>	Contraindicada en IR moderada a severa (ClCr<50ml/min)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>DEXCLORFENIRAMINA</b>	Podrían acumularse metabolitos y ser necesario ajuste de dosis	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>DEXKETOPROFENO</b>	ClCr 50-80 ml/min:no superar 50mg/24h; si es posible no emplear con ClCr<50 ml/min	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>DIAZEPAM</b>	Comenzar con dosis pequeñas,incrementar con precaución.posible aumento depresión SNC	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>DICLOFENACO</b>	Precaución.No recomendado en IR moderada-severa	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>DIDANOSINA</b>	<p>= 60 Kg:</p> <p>ClCr 30-59:200mg/24h,10 29:125mg/24h,ClCr&lt;10:125mg/24h,HD:125mg/24h.</p> <p>&lt;60 kg:</p> <p>ClCr=60:250mg/24h,30-59:125mg/24h,ClCr 10- 29:125mg/24h,ClCr&lt;10:no existen presentaciones adecuadas.Employar comprimidos</p>	WWW.UPTODATE.COM (REFERIDO A CAPSULA)
<b>DIGOXINA</b>	Ajustar dosis según ClCr y niveles.Orientativo: ClCr>50ml/min:no ajuste.ClCr10-50ml/min:25-75% dosis c/24h o Dhabitualc/36h.ClCr<10ml/min10-25% dosisc/24h o Dosis habitualc/48h.	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>DOPAMINA</b>	Administrar solo a pacientes con volumen intravascular adecuado.Suspender si no respuesta y persiste oliguria.	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).

<b>DORIPENEM</b>	<p>ClCr&gt;50ml/min:no ajuste.</p> <p>ClCr30-50ml/min:250mg/8h.ClCr&lt;30ml/min:250mg/12h.Ir grave: precaución:poca experiencia.</p>	<p>OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a></p>
<b>DOXICICLINA</b>	<p>No requiere ajuste de dosis en IR (emplear VO o liofilizado ya que la preconstituida contiene polivinilpirrolidona que se puede acumular)</p>	<p>FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a></p>
<b>DULOXETINA</b>	<p>ClCr 30-80ml/min:no precisa ajuste.ClCr&lt;30ml/min:evitar</p>	<p>OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a></p>
<b>EFAVIRENZ+EMTRICITABINA+TENOFVIR</b>	<p>Se recomienda administrar por separado para ajustes posológicos cuando ClCr&lt;50 ml/min</p>	<p>FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a></p>
<b>EMTRICITABINA</b>	<p>Comprimidos:</p> <p>ClCr 30-49ml/min: 200mg/48h;15-29ml/min:200mg/72h;ClCr&lt;15ml/min(ó HD):200mg/96h.</p> <p>Solución:</p> <p>ClCr&gt;50ml/min:240mg/24h,ClCr30-49 ml/min:120mg/24h;15-29ml/min:80mg/24h;ClCr&lt;15ml/min(ó HD):60mg/24h</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENSO DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA</p>

<b>EMTRICITABINA + TENOFOVIR</b>	<p>Emtricitabina:</p> <p>ClCr 30-49ml/min: 200mg/48h;</p> <p>ClCr15-29ml/min: 200mg/72h; ClCr&lt;15ml/min: 200mg/96h.</p> <p>Tenofovir:</p> <p>ClCr/30-49ml/min:245mg/48h.ClCr 10-29ml/min:245mg /72-96h.[diálisis: 245 mg/sem.No experiencia ptes con ClCr&lt;10 ml/min que no están en diálisis]</p>	<p>OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATN/FICHA_TCNICA_DISPONIBLE_EN: WWW.AGEMED.ES">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATN/FICHA_TCNICA_DISPONIBLE_EN: WWW.AGEMED.ES</a></p>
<b>ENALAPRIL</b>	<p>ClCr 80-30ml/min:inicio: 5-10mg/24h.</p> <p>ClCr30-10ml/min:inicio:2,5mg/24h.ClCr≤10ml/min:inicio 2,5mg días de diálisis</p>	<p>MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).</p>
<b>ENOXAPARIN</b>	<p>ClCr≥30ml/min:no ajuste.ClCr&lt;30ml/min:profilaxis:no sobrepasar 20mg/24h.Tratamiento:reducir pautas de 1mg/kg/12h ó 1,5mg/kg/24h a 1mg/kg/24h</p>	<p>OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATN/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATN/</a></p>
<b>ENTECAVIR</b>	<p>NO tto previo análogos nucleósidos:ClCr≥50ml/min:0,5mg/24h.30-49:0,25mg/24hó 0,5/48h.10-29:0,15mg/24hó 0,5mg/72h.&lt;10:0,05mg/24h(sol)ó 0,5mg/5-7días.Resist lamivu:ClCr≥50ml/min: 1mg/24h;30-49:0,5mg/24h,10-29ml/mi:0,3mg/24h(sol)ó 0,5mg/48h,&lt;10ml/mi:0,1mg/24hó 0,5mg/72h.</p>	<p>FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a></p>
<b>ERITROMICIN</b>	<p>ClCr&lt;10ml/min 50-75% dosis habitual (no más de 2g).ClCr&gt;10ml/min:no ajustar</p>	<p>MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).</p>
<b>ERLOTINIB</b>	<p>No requiere ajuste, no recomendado en IR grave</p>	<p>FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a></p>

<b>ERTAPENEM</b>	ClCr>30ml/min:no ajuste.ClCr<30ml/min:500mg/día.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a> ,  Mensa j y col.Guía de terapéutica antimicrobiana. 22 <sup>a</sup> ed.Barcelona.Editorial:Antares.2012
<b>ESMOLOL</b>	Precaución.La excreción del metabolito ácido disminuye significativamente en enfermedad renal terminal, y la semivida de eliminación es diez veces superior a la normal, con niveles en plasma bastante elevados.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>ESPIRONOLACTONA</b>	Riesgo de hiperpotasemia en IR.IR leve:25mg/día.IR moderada:25mg/48h.IR grave:contraindicado.	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>ESTAVUDINA</b>	≥60Kg: ClCr>50ml/min:40mg/12h;ClCr26-50:20mg/12h;ClCr10-25:20mg/24h  <60kg: ClCr>50ml/min:30mg/12h  ;ClCr26-50:15mg/12h;CC≤25:15mg/24h.HD:tomar al final de la sesión y a la misma hora.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>ESTREPTOMICINA</b>	ClCr>50ml/min:c/24h.ClCr10-50ml/min:c/24-72h.ClCr<10ml/min:c/72-96h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>ESTREPTOQUINASA</b>	Contraindicado en IR severa	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>



<b>ETAMBUTOL</b>	ClCr>50ml/min:c/24h;ClCr10-50ml/min:24-36h;ClCr<10ml/min:c/48h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>ETOPOSIDO</b>	ClCr 15-50ml/min:75%dosis.ClCr<15ml/min:evitar	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>ETOSUXIMIDA</b>	ClCr>10ml/min:no ajuste , ClCr <10ml/min:75% dosis	MEDIMECUM2011
<b>FENOBARBITAL</b>	ClCr>10ml/min:c/8h,ClCr<10ml c/12-16h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>FENOXIMETILPENICILINA</b>	ClCr >10ml/min:no ajuste, ClCr <10ml/min :c/8h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>FENTANILO</b>	Vigilar posibles signos de toxicidad y reducir dosis si fuese necesario.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>FLECAINIDA</b>	ClCr <35 ml/min reducir dosis 50% (IV), VO: dosis inicio no mayor de 50mg/12h ó 100mg/24h	WWW.UPTODATE.COM Y FICHA TECNICA
<b>FLUCONAZOL</b>	Dosis múltiples: dosis inicial de 50 mg a 400 mg basándose en la dosis diaria recomendada para la indicación. Después:≤50ml/min:50%dosis(diálisis regular:100%dosis después de diálisis,días sin diálisis:dosis reducida de acuerdo con su ClCr)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>FLUDROCORTISONA</b>	Precaución (retención de fluido)	WWW.UPTODATE.COM

<b>FLUNITRAZEPAM</b>	Oral: 0.5 mg/día, en circunstancias excepcionales, la dosis puede aumentarse hasta 1 mg/día.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>FONDAPARINUX</b>	Profilaxis: ClCr<20ml/min: evitar. ClCr20-50ml/min: 1,5mg/24h. Tratamiento: ClCr<30ml/min: evitar. ClCr30-50ml/min: >100kg D inicial: 10mg seguida de 7,5mg/24h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>FOSCARNET</b>	<p><b>H.SIMPLEX:</b></p> <p>-Cuando D habitual: 40mg/Kg/12h: ClCr&gt;1-1,4ml/min/Kg: 30mg/Kg/12h; &gt;0,8-1: 20mg/Kg/12h; &gt;0,6-0,8: 35mg/Kg/24h; &gt;0,5-0,6: 25mg/Kg/24h; ≥0,4-0,5: 20mg/Kg/24h; &lt;0,4: no recomendado.</p> <p>-Cuando D habitual: 40mg/Kg/8h: ClCr&gt;1-1,4ml/min/Kg: 30mg/Kg/8h; &gt;0,8-1: 35mg/Kg/12h; &gt;0,6-0,8: 25mg/Kg/12h; &gt;0,5-0,6: 40mg/Kg/24h; ≥0,4-0,5: 35mg/Kg/24h; &lt;0,4: no recomendado.</p> <p><b>RETINITIS CMV:</b></p> <p>-Cuando D habitual: 60mg/Kg/8h: ClCr&gt;1-1,4ml/min/Kg: 45mg/Kg/8h; &gt;0,8-1: 50mg/Kg/12h; &gt;0,6-0,8: 40mg/Kg/12h; &gt;0,5-0,6: 60mg/Kg/24h; ≥0,4-0,5: 50mg/Kg/24h; &lt;0,4: no recomendado.</p> <p>-Cuando D habitual: 90mg/Kg/12h: ClCr&gt;1-1,4ml/min/Kg: 70mg/Kg/12h; &gt;0,8-1: 50mg/Kg/24h; &gt;0,6-0,8: 80mg/Kg/48h; &gt;0,5-0,6: 60mg/Kg/48h; ≥0,4-0,5: 50mg/Kg/48h; &lt;0,4: no recomendado.</p>	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/"><u>WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</u></a>
<b>FOSFOMICINA</b>	IV: ClCr 40-20 ml/min: 4 g/12h; 20-10 ml/min: 4 g/24h; = 10 ml/min: 4 g/48h. HD: perfusión de 2-4 gramos tras cada sesión de HD.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>

<b>GABAPENTINA</b>	ClCr≥80ml/min:dosis normal,ClCr 50-79ml/min:600-1800mg/día en 3 tomas;ClCr 30-49ml/min:300-900mg/día en 3 tomas ; ClCr15-29ml/min:300mg/48h a 600mg/24h;ClCr<15ml/min:300mg/48h a 300mg/24h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>GAMMA GLOBULINA HUMANA</b>	No administrar si ClCr<10ml/min.Si hay riesgo de IR reducir dosis,velocidad y concentración.	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>GANCICLOVIR</b>	Inducción:ClCr50-69:2.5mg/kgq12h;25-49:2.5mg/kg/24h;10-24:1.25mg/kg/24h;<10:1.25mg/kg 3 veces sem.trasHD;  Mantenimiento:50-69:2.5mg/kg/24h;25 -49:1.25mg/kg/24h;10-24:0.625mg/kg/24h;<10:0.625mg/kg 3veces sem .	WWW.UPTODATE.COM
<b>GEMFIBROZIL</b>	ClCr30-80ml/min:900mg/24h.ClCr<30ml/min:contraindicado	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>GENTAMICINA</b>	Monitorización.Ajuste individual según niveles plasmáticos.  Orientativo:  Administración en dosis única:ClCr>60ml/min:no ajuste,ClCr:40-60ml/min:5mg/kg/36h,ClCr:20-40ml/min:5mg/kg/48h,ClCr<20ml/min:2mg/kg/48h.  Administración intermitente:ClCr>50ml/min: 60%- 90% dosis c/ 8-12h o 100% dosis c/12 -24h; ClCr 10 -50 ml/min:30%-70% dosis c/12 h o 100% dosis c/24-48h; ClCr<10 ml/min:20%-30% of dosis c/24-48h o 100% dosis c/48-72h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATL/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATL/</a> ,  Mensa j y col.Guía de terapéutica antimicrobiana. 22 <sup>a</sup> ed.Barcelona.Editorial:Antares.2012
<b>GLIBENCLAMIDA</b>	IR: aumento del riesgo de hipoglucemia. Evitar en IR severa.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES

<b>GLICLAZIDA</b>	Evitar en IR severa. Aumento del riesgo de hipoglucemia	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>GLIMEPIRIDA</b>	Aumento del riesgo de hipoglucemia. Evitar en IR severa, se requiere cambio a insulina	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>GLIPIZIDA</b>	Evitar en IR severa. Aumento del riesgo de hipoglucemia	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>HEPARINA SODICA</b>	ClCr<10ml/min:aumento riesgo de sangrado	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>HIDRALAZINA</b>	IR leve-moderada (>10 ml/min): aumentar intervalo a cada 8h, IR severa: 8-16h	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>HIDROCLOROTIAZIDA</b>	ClCr > 30 ml/min: no requiere ajuste; ClCr<30 ml/min: contraindicado (no es efectivo)	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>HIDROXICARBAMIDA</b>	ClCr 0-59 ml/min: 7,5 mg/Kg/día; ClCr 60-80 ml/min: 15 mg/Kg/día	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>HIDROXICINA</b>	Se recomienda reducir dosis en IR moderada o severa	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>IBUPROFENO</b>	Disfunción renal leve o moderada debe reducirse la dosis inicial. Evitar en IR grave	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>IMATINIB</b>	ClCr 20-59 ml/min: 400 mg/día (inicio tto); ClCr< 20 ml/min o diálisis: 400 mg/día (inicio tratamiento) admon con precaución y ajustar dosis si necesario	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a> , MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>IMIPENEM + CILASTATINA</b>	ClCr≤5ml/min:evitar.ClCr 6-20ml/min:250-500mg/12h.ClCr21-30ml/min:500mg/8-12h.ClCr31-70ml/min:500mg/6-8h	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>

<b>INDOMETACINA</b>	ClCr<15ml/min:iniciar con la menor dosis recomendada.Monitorizar función renal y reducir dosis si es necesario.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>ISONIAZIDA</b>	ClCr>10ml/min:100%dosis;ClCr<10ml/min:se recomienda 50% dosis (otros autores han recomendado 100% de la dosis)	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>ISONIAZIDA+PIRAZINAMIDA+RIFAMPICINA</b>	ISONIAZIDA: ClCr>10ml/min:100%dosis;ClCr<10ml/min:se recomienda 50% dosis (otros autores han recomendado 100% de la dosis). PIRAZINAMIDA: En IR severa : reducir dosis desde la dosis habitual 20-35mg/kg/día,hasta 12-20mg/kg/día. RIFAMPICINA: ClCr=50ml/min:100% dosis,ClCr 10-50ml/min :50-100% dosis habitual.ClCr<10ml/min :50% dosis habitual.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/,MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>ISONIAZIDA+PIRIDOXINA</b>	IR grave: reducir la dosis y adaptar la posología a partir de la isoniazidemia(ISONIAZIDA:ClCr>10ml/min:100%dosis;ClCr<10ml/min:se recomienda 50% dosis (otros autores han recomendado 100% de la dosis)	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/,MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>ISOTRETINOINA</b>	Formas graves de acné:IR grave:inicio 10mg/día e incrementar gradualmente hasta 1 mg/kg/día o hasta que el paciente reciba la dosis máxima tolerada.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>ITRACONAZOL</b>	Oral: menor biodisponibilidad, considerar ajuste de dosis. IV: no emplear si ClCr<30 ml/min (contiene ciclodextrina como excipiente)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES

<b>KETOPROFENO</b>	Precaución:ClCr>25ml/min:Dmax:150mg VO,ClCr<25ml/min:Dmax:100mg VO.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>KETOROLACO</b>	Contraindicado en IR moderada o grave.Menor grado de IR: administrar la mitad de la dosis recomendada, sin superar una dosis diaria total de 60 mg.La diálisis apenas permite eliminar el ketorolaco de la sangre.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>LAMIVUDINA</b>	ClCr 30-49ml/min: 150mg/24h;ClCr 15-29ml/min 100mg/24h(1ªdosis 150mg/24h),ClCr 5-14ml/min:50mg/24h(1ªdosis 150mg/24h),ClCr<5ml/min:25mg/24h(1ªdosis 50mg/24h).HD tomar al final de la sesión.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>LAMIVUDINA/ZIDOVUDINA</b>	Se recomienda administrar por separado para ajustes posológicos ( $\leq 50$ ml/min).  LAMIVUDINA:  ClCr 30-49ml/min:150mg/24h  ClCr 15-29ml/min 100mg/24h(1ªdosis 150mg/24h)  ClCr 5-14ml/min:50mg/24h(1ªdosis 150mg/24h)  ClCr<5ml/min:25mg/24h(1ªdosis 50mg/24h).HD tomar al final de la sesión.  ZIDOVUDINA:  ClCr 10-50: 250-300mg/12h, ClCr<10: 250-300mg/24h. HD: 300mg/24h (tras HD)	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a> ,DOCUMENTO DE CONSENSO DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

<b>LAMOTRIGINA</b>	Reducir dosis de mantenimiento en IR severa.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>LAPATINIB DITOSILATO</b>	No requiere ajuste, no recomendado en IR grave	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>LENALIDOMIDA</b>	ClCr $\geq$ 50 ml/min: no ajuste. ClCr 30-49ml/min: 10mg/24h (15mg/24h tras 2 ciclos si no respuesta y pte tolera; ClCr <30ml/min, sin diálisis: 15mg/48h; con diálisis: 15mg/3 veces/sem despues de cada diálisis	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>LEVETIRACETAM</b>	ClCr 50-79ml/min: 500-1000mg/12h, ClCr 30-49ml/min: 250-750mg/12h, ClCr <30ml/min: 250-500mg/12h, Diálisis: 500-1000mg/24h (Dcarga 750mg y 250-500mg después diálisis)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>LEVODOPA + BENSERAZIDA</b>	Contraindicado en IR grave	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>LEVOFLOXACINO</b>	<p>Pauta posológica: 500mg c/24h: Dosis inicial: 500mg.</p> <p>ClCr 50-20ml/min: 250mg/24h</p> <p>ClCr 19-10ml/min: 125mg/24h</p> <p>ClCr &lt;10ml/min ó HD/DP: 125mg/24h.</p> <p>Pauta posológica: 500mg c/12h: Dosis inicial: 500mg.</p> <p>ClCr 50-20ml/min: 250mg/12h</p> <p>ClCr 19-10ml/min: 125mg/12h</p> <p>ClCr &lt;10ml/min ó HD/DP: 125mg/24h</p>	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>LEVOSIMENDAN</b>	ClCr <30ml/min: evitar. Precaución en IR moderada.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>

<b>LINEZOLID</b>	Precaución en pacientes con IR grave y diálisis.Administrar únicamente si el beneficio esperado supera el posible riesgo.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>LISURIDA</b>	Iniciar con la dosis más baja posible y ajustar gradualmente	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>LITIO CARBONATO</b>	ClCr 10-50ml/min:50-75% dosis.ClCr<10ml/min:25-50% dosis. Monitorizar litemia	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>LORAZEPAM</b>	Comenzar con dosis pequeñas,incrementar con precaución.Posible aumento depresión SNC	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>LORMETAZEPAM</b>	En IR se recomienda 0,5mg/24h ajustando gradualmente si necesario	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>LOSARTAN</b>	ClCr<20ml/min y HD:25mg/24h	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>LOVASTATINA</b>	IR grave(ClCr<30ml/min) precaución en dosis >20mg	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>MAGNESIO LACTATO</b>	Contraindicado en IR grave, riesgo de hipermagnesemia.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>MAGNESIO SULFATO</b>	Dosis máxima IR grave: 20g c/48h.Monitorizar, riesgo de hipermagnesemia.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATH/
<b>MEGLUMINA ANTIMONIATO</b>	Contraindicado en IR grave, probablemente en el resto requiere ajuste (no recomendación específica)	WWW.UPTODATE.COM, PROSPECTO
<b>MELFALAN</b>	ClCr>10ml/min:100%dosis.ClCr<10ml/min:50%dosis;ajustar despues según toxicidad hematológica	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES



<b>MELOXICAM</b>	ClCr>25ml/min:no ajuste de dosis.Fallo renal grave no dializado:contraindicado.Dialisis:no superar 7,5 mg/24h.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>MEPIVACAINA</b>	Aumento de toxicidad si acidosis o hipoproteinemia(valorar reducción de dosis)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>MERCAPTOPURINA</b>	ClCr < 50 ml/min: cada 48h. HD, CAPD y CRRT: cada 48h	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>MEROPENEM</b>	ClCr 26-50ml/min:1g /12h. ClCr 10-25ml/min:500mg c/12h. ClCr<10ml/min:500mg/24h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>MESALAZINA</b>	Vigilar estrechamente. Contraindicado en IR severa	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>METADONA</b>	Administrar con precaución, reducir dosis. Si ClCr <10 ml/min: administrar el 50-75% dosis	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>METFORMINA</b>	Contraindicado si ClCr < 60 ml/min, requiere cambio a insulina. Algunos autores recomiendan si CLCr 50-60 50% de dosis, si ClCr 10-50 25% dosis, si ClCr<10 evitar, si HD evitar.	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a> Y DRUG PRESCRIBING IN RENAL FAILURE
<b>METILDOPA</b>	ClCr>50ml/min:c/8h.ClCr10-50ml/min:c/8-12h.ClCr<10ml/min:c/12-24h. Tras HD suplemento de 250 mg	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>METOCLOPRAMIDA</b>	ClCr>50ml/min:100% dosis. ClCr 10-50ml/min:75% dosis. ClCr<10ml/min 50% dosis.	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>METOTREXATO</b>	ClCr 20-50 ml/min 50% dosis; ClCr < 20 ml/min: evitar	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).

<b>METRONIDAZOL</b>	ClCr>10ml/min:100% de la dosis.ClCr<10ml/min:50% dosis habitual. HD y hemofiltración: no ajuste; DP 50% dosis	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/
<b>MICOFENOLATO MOFETIL</b>	ClCr<25ml/min:no dar más de 1g/12 h (fuera del periodo inmediato postrasplante)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>MICOFENOLICO ACIDO</b>	No se precisan ajustes de dosis. Si IR es grave (<25 ml/min) debe ser controlado y no sobrepasar 1440 mg/día	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>MIDAZOLAM</b>	Precaución: comenzar con dosis bajas (posible aumento depresión SNC). ClCr<10 ml/min: 50% dosis	WWW.UPTODATE.COM
<b>MIDODRINA</b>	Contraindicado en IR grave.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>MILRINONA</b>	Disminuir dosis y ajustar según respuesta. ClCr 5ml/min: 0,2µg/kg/min; 10ml/min: 0,23µg/kg/min; 20ml/min: 0,28µg/kg/min; 30ml/min: 0,33µg/kg/min; 40ml/min: 0,38µg/kg/min; 50ml/min: 0,43 µg/kg/min	WWW.UPTODATE.COM
<b>MORFINA</b>	ClCr 10-50ml/min:75% dosis,ClCr<10ml/min:50% dosis.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/
<b>MORFINA CLORURO</b>	ClCr 10-50ml/min:75% dosis,ClCr<10ml/min:50% dosis.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/
<b>MORFINA SULFATO</b>	ClCr 10-50ml/min:75% dosis,ClCr<10ml/min:50% dosis.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/

<b>NALTREXONA</b>	IR severa:contraindicada	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>NAPROXENO</b>	No requiere ajuste. No se recomienda si ClCr <30 ml/min (no administrar tto crónico, acumulación)	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/"><u>WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</u></a>
<b>NEVIRAPINA</b>	No requiere ajuste. Si HD administrar la dosis después o dar suplemento de 200mg post.HD	DOCUMENTO DE CONSENSO DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
<b>NITROPRUSIATO</b>	Posible acumulación de su metabolito (tiocianato) produciéndose intoxicación cianúrica. Limitar dosis total	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>NORFLOXACINA</b>	ClCr<30ml/min disminuir dosis al 50% (400 mg/24 horas)	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/"><u>WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</u></a>
<b>OFLOXACINA</b>	Igual dosis inicial.Mantenimiento:ClCr20-50ml/min:100-200mg/24h;ClCr<20ml/min y dializados:100mg/24h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>OLANZAPINA</b>	Utilizar dosis iniciales inferiores(5mg)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>OSELTAMIVIR, FOSFATO</b>	Tratamiento:>30-60ml/min: 30mg(suspensión ó cápsulas)/12h,>10-30:30mg/24h, ≤10no recomendado(falta datos),HD:30mg después de la sesión de diálisis,DP:30mg en una dosis única.  Profilaxis:>30-60ml/min:30mg(suspensión ó cápsulas)/24h,>10-30:30mg/2días, ≤10no recomendado(falta datos),HD:30mg después de cada segunda sesión de diálisis,DP:30mg/semana	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>

<b>OXCARBAZEPINA</b>	ClCr<30ml/min:reducir dosis inicial 50%,aumentar a intervalos semanales hasta respuesta clínica deseada	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>PARACETAMOL</b>	ClCr 10-50 ml/min: adm máximo cada 6h, ClCr <10 ml/min: máx cada 8h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATHT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATHT/</a>
<b>PAROXETINA</b>	ClCr<30ml/min:reducir al límite inferior del rango de dosificación.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>PENTAMIDINA</b>	ClCr 10-60ml/min:precaución,ClCr<10ml/min y neumonía por P.carinii con riesgo vital,4mg/kg/día x 7-10días,seguido 4mg/kg/48h hasta 14 dosis;en casos menos graves,4mg/kg/48h hasta 14 dosis;en leishmaniasis o tripanosomosis no reducir dosis	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>PENTOXIFILINA</b>	ClCr <30 ml/min se recomienda disminuir la dosis un 30-50 %, en función de la tolerancia individual.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>PETIDINA</b>	ClCr 10-50 ml/min:75% dosis ,ClCr <10ml/min: 50%dosis. No recomendado en IR, no emplear más de 2 días	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATHT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATHT/</a>
<b>PIPERACILINA/TAZOBACTAM</b>	ClCr:20-40ml/min:2g/0,25g c/6h,ClCr<20ml/min:2g/0,25g c/8h, HD:2g/0,25g/12h+0,75g tras HD.Neumonia nosocomial:ClCr:20-40ml/min: 3g/0,375gc/6h,ClCr<20ml/min:2g/0,25g c/6h, HD:2g/0,25g/8h+0,75g tras HD	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATHT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPATHT/</a>
<b>PIRAZINAMIDA</b>	En IR severa : reducir dosis desde la dosis habitual 20-35mg/kg/día,hasta 12-20mg/kg/día	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>PIROXICAM</b>	IR leve o moderada: reducir la dosis inicial. No deberá utilizarse en IR grave.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>

<b>POLiestirensulfonato Calcico</b>	Contraindicado en IR asociada a hiperparatiroidismo, mieloma múltiple, sarcoidosis o carcinoma metastásico	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>POTASIO 10MEQ COMP EFERV</b>	ClCr 20-50ml/min:precaución , monitorizar potasemia.ClCr <20ml/min:evitar su uso rutinario(riesgo de hiperpotasemia letal)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>POTASIO 25MEQ + ASPART.COMP</b>	ClCr 20-50ml/min:precaución , monitorizar potasemia.ClCr <20ml/min:evitar su uso rutinario(riesgo de hiperpotasemia letal)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>POTASIO CLORURO</b>	ClCr 20-50ml/min:precaución , monitorizar potasemia.ClCr <20ml/min:evitar su uso rutinario(riesgo de hiperpotasemia letal)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>POTASIO GLUCOHEPTONATO</b>	ClCr 20-50ml/min:precaución , monitorizar potasemia.ClCr <20ml/min:evitar su uso rutinario(riesgo de hiperpotasemia letal)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>PRALIDOXIMA</b>	Precaución en IR(disminuir dosis)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>PRAMIPEXOL</b>	ClCr 20-50ml/min:Dinicial:0,088mg/12h.Dmax:1,57mg/día;ClCr<20ml/min:Dinicial 0,088mg/24h.Dmax:1,1mg/día.Si durante el tratamiento aparece IR, reducir dosis diaria en el mismo porcentaje que lo haga el ClCr.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>PRAVASTATINA</b>	IR grave: dosis inicial 10mg y ajustar posteriormente según la respuesta de los parámetros lipídicos	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>PREGABALINA</b>	ClCr 30-59 ml/min:inicial 75mg,max 300mg(2-3 tomas día);ClCr 15-29ml/min:inicial25-50mg,max 150mg(1-2 tomas día);ClCr<15ml/min:inicial 25mg,max 75mg(1 toma día).	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>

<b>PRIMIDONA</b>	ClCr>50ml/min c/8h, ClCr 10-50ml/min/8-12h, ClCr<10ml/min c/12-24h. Después de la HD administrar 1/3 de la dosis normal	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>PROCAINA</b>	Aumento de toxicidad si acidosis o hipoproteinemia (valorar reducción de dosis)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>PROCAINAMIDA</b>	Oral: ClCr>50ml/min:c/4h, ClCr 10-50ml/min:c/6-12h, ClCr<10ml/min:c/8-24h. IV: dosis carga: 12mg/kg (IR severa), D mantenimiento: reducir 1/3 (IR moderada) y 2/3 (IR severa)	<a href="http://WWW.UPTODATE.COM">WWW.UPTODATE.COM</a>
<b>QUININA</b>	IR severa : Dosis carga 648mg v.o. Dosis mantenimiento: 324mg c/12h. Diálisis: en casos severos se han administrado 15 mg/kg/12 h IV.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>QUININA SULFATO</b>	IR severa : Dosis carga 648mg v.o. Dosis mantenimiento: 324mg c/12h. Diálisis: en casos severos se han administrado 15 mg/kg/12 h IV.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>RAMIPRIL</b>	ClCr= 60 ml/min: D inicial 2,5mg/día y D diaria máx 10mg/día; ClCr 30-60ml/min: D inicial 2,5mg, D máx 5mg, ClCr 10-30ml/min: D inicial 1,25mg y D máx 5 mg; HD: D inicial 1,25mg y D máx 5 mg (tras HD)	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>RANITIDINA</b>	Aumento riesgo de síndrome confusional. ORAL: <50ml/min: 150mg/24h. IV: <50ml/min: 50mg/18-24h	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>RIBAVIRINA</b>	ClCr<50ml/min: evitar. Si ClCr aumenta más de 2mg/dl suspender	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>

<b>RIFAMPICINA</b>	ClCr=50ml/min:100% dosis,ClCr 10-50ml/min :50-100% dosis habitual.ClCr<10ml/min :50% dosis habitual.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>RIFAMPICINA + ISONIACIDA</b>	ISONIAZIDA: ClCr>10ml/min:100% dosis;ClCr<10ml/min:se recomienda 50% dosis (otros autores han recomendado 100% de la dosis).  RIFAMPICINA:ClCr=50ml/min:100% dosis,ClCr 10-50ml/min :50-100% dosis habitual.ClCr<10ml/min :50% dosis habitual.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a> ,MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>RISPERIDONA</b>	Inicio: 0,5mg/12h,incrementando 0,5mg hasta máximo 1-2mg/2 veces día.  Risperidona Consta: inicio VO: 0,5mg/12h 1 semana, la sem 2 administrar 1mg/12h ó 2mg/24h y si tolera 2mg/día adm 25mg IM cada 2 semanas	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>ROCURONIO</b>	Intubación (anestesia de rutina):0,6 mg/kg.Mantenimiento: 0,075-0,1 mg/kg, vel infusión: 0,3-0,4mg/kg/h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>ROPIVACAINA</b>	Aumento de toxicidad si acidosis o hipoproteinemia(valorar reducción de dosis)	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>SEVOFLORANO</b>	Monitorizar la función renal por nefrotóxico	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>SIMVASTATINA</b>	IR grave: dosis inicial 5mg/24h y monitorizar estrechamente, precaución en dosis >10mg.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISP/PATH/</a>
<b>SOTALOL</b>	ClCr 30-60ml/min:50%dosis.ClCr10-30ml/min:25%dosis.ClCr<10ml/min:evitar	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>

<b>SUCRALFATO</b>	Uso prolongado puede producir acúmulo de Al. Si ClCr<10ml/min:evitar	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>SULFASALAZINA</b>	Precaución. Mayor riesgo de discrasia hemática y cristaluria.ClCr <10ml/min :asegurar hidratación y balance hidroelectrolítico adecuados	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>SULPIRIDA</b>	IM u VO: ClCr 30-60ml/min:50-70% dosis.ClCr 10-29ml/min:35-50% dosis.ClCr<10ml/min:máx. 35% dosis.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TACROLIMUS</b>	Monitorizar Cr,ClCr y diuresis dada nefrotoxicidad potencial	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TAMSULOSINA</b>	ClCr<10ml/min:precaución.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>TEICOPLANINA</b>	Reducción a partir de la 5ªdosis: ClCr:40-60ml/min:50% dosis o adm cada 48h.ClCr<40ml/min o HD:reducir dosis al 33% o adm cada 72h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TEMOZOLOMIDA</b>	IR severa:precaución	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TENOFOVIR</b>	ClCr/30-49ml/min:245mg/48h.ClCr 10-29ml/min:245mg /72-96h.Diálisis:245mg/sem.No experiencia en ClCr <10ml/min que no están en diálisis	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TERBUTALINA</b>	Oral/IV:ClCr10-50ml/min:50%dosis.ClCr<10ml/min:evitar	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TERLIPRESINA</b>	Precaución en pacientes con ERC.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TICLOPIDINA</b>	IR severa:podría precisar reducción de dosis o suspensión si aparecen complicaciones hemorrágicas	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).



<b>TIOBARBITAL</b>	ClCr<10 ml/min 75% de la dosis	WWW.UPTODATE.COM
<b>TIROFIBAN 0,05 MG/ML 250 ML BOLSA</b>	ClCr <30 ml/min: reducir dosis 50%	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TOBRAMICINA</b>	<p>Monitorización.Ajuste individual según niveles plasmáticos.</p> <p>Orientativo:</p> <p>Administración en dosis única:ClCr&gt;60ml/min:no ajuste,ClCr:40-60ml/min:5mg/kg/36h,ClCr:20-40ml/min:5mg/kg/48h,ClCr&lt;20ml/min:2mg/kg/48h</p> <p>.Administración intermitente:ajustar según niveles plasmáticos.</p>	<p>OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/,</p> <p>Mensa j y col.Guía de terapéutica antimicrobiana. 22<sup>a</sup> ed.Barcelona.Editorial:Antares.2012</p>
<b>TOLTERODINA</b>	ClCr ≤ 30 ml/min:reducir dosis a 2mg/24h	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TOPOTECAN</b>	ClCr 40-60ml/min:no ajuste.ClCr 20-39ml/min:0,75 mg/m2;ClCr<20ml/min:no recomienda su uso	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>TRAMADOL</b>	ClCr 10-30ml/min alargar intervalo c/12h. ClCr< 10 ml/min no se recomienda	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/
<b>TRANEXAMICO, ACIDO</b>	IV: ClCr<10 ml/min: 10%dosis, ClCr 10-50 mL/min 25%, ClCr 50-80 mL/min: 50% de la dosis	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: WWW.AGEMED.ES
<b>TRIMETOPRIM + SULFAMETOXAZOL</b>	IV/VO:t ratamiento: ClCr> 30ml/min:dosis estándar, ClCr 15-30ml/min: 50%dosis,ClCr <15ml/min: dosis/48h pero no se recomienda (suplemento 50%dosis tras HD).	WWW.UPTODATE.COM,OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/

<b>VALGANCICLOVIR</b>	ClCr 10-24ml/min: inducción 450mg/48h, mantenimiento; 450mg 2 veces semana. ClCr 25-39ml/min: inducción: 450mg/24h, mantenimiento 450mg/48h. ClCr 40-59ml/min: inducción 450mg 2 veces día, mantenimiento: 450mg/24h. ClCr ≥ 60ml/min no ajuste. Evitar en diálisis.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>VALPROICO ACIDO</b>	Ajuste individual según niveles plasmáticos.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>VALPROICO SAL SODICO</b>	Ajuste individual según niveles plasmáticos.	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>VANCOMICINA</b>	Ajuste según niveles. ClCr 50-80 ml/min: 1000mg /24h; 10-50 ml/min: 1000mg/3-5 d; <10 ml/min: 1000mg/4-5 días	Mensa j y col. Guía de terapéutica antimicrobiana. 22 <sup>a</sup> ed. Barcelona. Editorial: Antares. 2012
<b>VECURONIO</b>	Precaución (acción prolongada), emplear la menor dosis efectiva	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</a>
<b>VENLAFAXINA</b>	ClCr 30-70 ml/min: precaución; HD y ClCr < 30ml/min: reducir dosis 50%	FICHA TÉCNICA DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.AGEMED.ES">WWW.AGEMED.ES</a>
<b>VERAPAMILO</b>	Precaución (monitor ECG), dosis inicialmente reducidas, estrecha vigilancia	MEDIMECUM 16 ° EDICIÓN 2011 (ISBN 978-84-93652463).
<b>VORICONAZOL</b>	IV: formulada con ciclodextrina y esta puede acumularse y producir toxicidad en ClCr < 50ml/min: debe emplearse voriconazol VO o no emplearse. La formulación oral no precisa ajuste de dosis	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/">WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</a>

<b>ZIDOVUDINA</b>	ClCr 10-50: 250-300mg/12h, ClCr<10: 250-300mg/24h. HD: 300mg/24h (tras HD)	DOCUMENTO DE CONSENSO DE GESIDA/PLAN NACIONAL SOBRE EL SIDA RESPECTO AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN ADULTOS INFECTADOS POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
<b>ZOLEDRONICO, ACIDO</b>	Si Paget u osteoporosis: ClCr>35ml/min: no ajuste, ClCr <35ml/min: evitar, si MM o metástasis óseas: ClCr 50-60:3,5 mg, CLCr40-49:3,3mg, ClCr30-39: 3mg.	OPENDATABASE: MICROMEDEX HEALTHCARE SERIES. DISPONIBLE EN: <a href="http://WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/"><u>WWW.THOMSONHC.COM/HOME/DISPAT/</u></a>

ClCr: aclaramiento de creatinina, Cr: creatinina, CMV: citomegalovirus, D: dosis, DP: diálisis peritoneal, ERC: enfermedad renal crónica, HD: hemodiálisis, IM: intramuscular, IR: insuficiencia renal, IV: intravenosa, K: potasio, PA: presión arterial, SNC: sistema nervioso central, VO: vía oral.

Anexo 1. Recomendaciones de ajuste de fármacos en insuficiencia renal.



#### COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Madrid, a 29 de abril de 2014

El **Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa** en su reunión del día 24-04-2014 (acta 08/14) evaluó la respuesta a las aclaraciones solicitadas del siguiente proyecto de investigación:

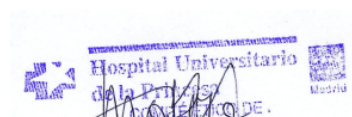
**TÍTULO:** Interoperabilidad aplicada a la atención farmacéutica en pacientes con insuficiencia renal.

**Nº de Registro:** PI-745

**Investigador principal:** Marta Gallego (Servicio de Farmacia, H. del Henares)

**Decisión tomada:** Aprobación (24-04-14)

Este Comité Ético de Investigación Clínica considera que el proyecto de investigación es **ética y metodológicamente aceptable**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto.



Fdo: **Dra. M<sup>a</sup> del Mar Ortega Gómez**  
Secretaria del C.E.I.C



***RESUMEN EN INGLÉS***



## **11. RESUMEN EN INGLÉS**

### **INTEROPERABILITY APPLIED TO PHARMACEUTICAL CARE IN PATIENTS WITH KIDNEY FAILURE.**

#### **BACKGROUND**

The complexity of the use of drugs increases the risk of medication errors (ME). In addition, we must add factors that enhance the presence of ME: limited computerization, segmentation and a large number of unwieldy drugs.

Chronic kidney disease (CKD) is an important public health problem associated with cardiovascular morbidity and mortality and significant influence on medical costs.

It is important to develop programs for renal disease early detection, dose adjustment, increased dosing interval, etc. by pharmaceutical care (PC) in these helps to prevent nephrotoxic effects of drugs.

The previous considerations among the TECNO SEFH (sociedad española de farmacia hospitalaria) group recommendation to reengineering processes and for a constant search for innovative processes of use and management of already consolidated drugs, makes necessary to develop news methodologies that will allow to detect drug-related problems (DRPs) and performing pharmaceutical interventions (PI) easily and efficiently, solving the current problem of lack of resources

Few studies have demonstrated the clinical impact of PI drugs adjustment in renal failure (RF), therefore it becomes a priority for our study to analyze the effectiveness and safety of the PI at this level.

#### **OBJECTIVES:**

- Main objective: to evaluate the effectiveness and safety of PI, by applying a software based on the interoperability concept, in patients with impaired renal function and drugs that require adjustment.
- Secondary objectives: to describe the characteristics of PI, the evolution of PI over the studied period, determine the drugs with the highest number of PI and evaluate the effectiveness and safety globally and by subgroups (age, sex, system and duration of treatment).
-



## **METHODS:**

- Study: Retrospective, non-randomized and controlled. PI were performed in three different periods by applying a software based on the concept of interoperability at patients with impaired renal function and drugs that required adjustment.
- Scope and duration of the study: medical-surgical units and emergency department. The computer tool was applied across three periods between October 2009 and February 2012:
  - Period 0 or preimplantation period (October 2009.-February 2010.): the incorporation of the computer tool validation process started in March 2010, so the period 0 is a free performance period.
  - Period 1 or beginning of the implementation (October 2010-February 2011.)
  - Period 2, a year after the implementation (October 2011-febrero2012): fully consolidated tool and methodology.
- Design software tool: SONAR.  
The Pharmacy Department, designed a software tool based on interoperability concept (integration of information from different applications), named SONAR (Sistema de Optimización de la farmacoterapia mediante la utilización de señales AleRtantes) because of the conceptual resemblance of Sonar technology with the methodology of the tool to make all medical record information accesible at a glance easing DRPs in all hospitalized patients.

SONAR allows:

1. Integrate all hospital information systems:
  - Electronic medical record: Selene®.
  - Patient Pharmacotherapy: Farmatools®.
  - Laboratory data (analytical data): Servolab®.
  - Pharmaceutical recommendations Databases: excel with drugs that require adjustment in RF situation.
2. The automatic identification of liable patients to present a DRP along with relevant clinical and pharmacological information: patient data, department and hospitalitation unit, treatment, analytical data, drug and recommendation. With this information, the pharmacist will perform PI.
3. Simplify process to incorporate recommendations to the medical record for the prescribing physician.
4. Keep track of the PI and their classification according to degree of acceptance.

5. Make early PI (emergency department), to ensure care continuity.
6. Optimize human resources: validation of a large number of patients in a few minutes.
7. No DRPs liable patients left unrevised.

Therefore, SONAR increases the detection efficiency of DRPs.

- Patient selection: Inpatient (including emergency department) with or without CKD with glomerular filtration rate (GFR)  $<60\text{ml} / \text{min} / 1.73\text{m}^2$  (MDRD-4) and prescribed drugs that require adjustment RF.
- Procedure: At Period 0, SONAR was applied simulated retrospectively getting as a result patients that could had been theoretically candidates for intervention. The pharmacist appreciated the need for intervention and selected drugs susceptible to intervention. In period 0 (theoretical intervention) all PIs were classified as no accepted due to an unable assess of degree of acceptance. In periods 1 and 2, SONAR was implemented, the PI were real and classified as accepted or non accepted by the doctor.

To evaluate the effectiveness and safety (low toxicity) drugs common to all three periods and with a broad number of PI or/and clinical relevance (levofloxacin, metoclopramide, ranitidine and metformin) were selected. Parameters most suitable for monitoring the effectiveness and safety of them were assessed:

- Effectiveness: it took into account the mechanism of action. Figure 1.

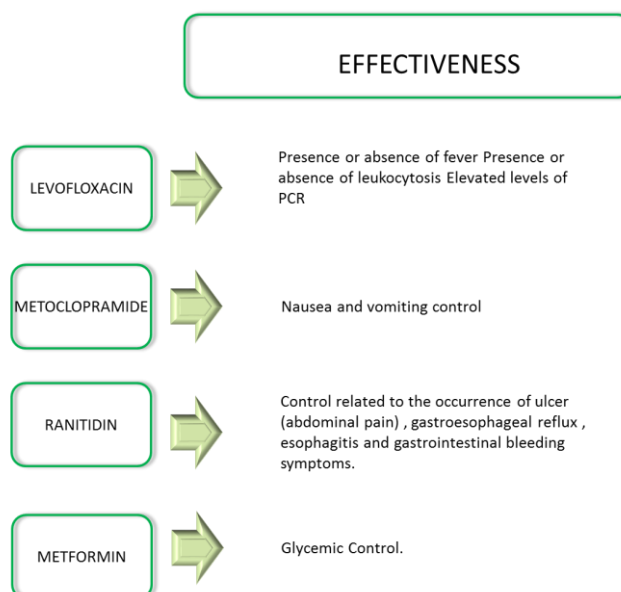


Figure 1. Effectiveness parameters to evaluate in selected drugs.

- Security: were taken in consideration common adverse events and those that still rare, due to clinical experience, were considered important.

The evolution of the effectiveness and toxicity was registered from the beginning to the end of treatment in both, accepted and non accepted PI, by consulting the electronic medical record.

Subsequently, a score for each parameter of effectiveness and safety was designed and the corresponding score was given to each parameter based on the collected data. Table 1.

Drugs	EFFECTIVENESS Score			SECURITY Score		
	Monitorize parameters	Resolution	Absence during treatment	No resolution	Monitorize parameter	Absence of adverse effect
Levofloxacin	Fever Leukocytes PCR	2 2 2	1 1 1 <sup>a</sup>	0 0 0	Gastrointestinal disorders, hepatobiliary, nervous system, skin and subcutaneous, kidney and urinary tissue.	1 1 1
Metoclopramide	Nausea and / or vomiting	2	1	0	Disorders of the nervous , gastrointestinal and vascular system.	1
Ranitidin	Symptoms related to occurrence of ulcer (abdominal pain) reflux esophagitis and intestinal bleeding.	2	1	0	Renal and urinary disorders , Hepatobiliary disorders , nervous , gastrointestinal and vascular system and psychiatric.	1
Metformine	high blood sugar	2	1 <sup>b</sup>	0	Nervous system disorders , lactic acidosis.	1

Table 1. Score of effectiveness and safety. <sup>a</sup>High PCR absence, no significant decrease or PCR single point: it was decided not to penalize with a 0 but in turn no favor with 2. <sup>b</sup>The glucose levels have not risen over treatment.

- Statistical design (IBM SPSS STATISTICS 22 program):

Statistical Mann-Whitney test for independent samples in order to establish:

- The statistical significance of P1a vs P2a (PI accepted period 1 and 2 respectively).

-Effectiveness and toxicity performance:

\*Globally in drugs selected.

\*By drug selected.

\*Globally, by system , gender, age and length of treatment.

Statistical Kruskal-Wallis test for independent samples in order to establish:

- The statistical significance of P0 vs P1r vs P2r (PI period 0-considered as non accepted-, PI non accepted period 1 and 2).

The absence of significant differences in effectiveness and safety between P1a and P2a between P0 vs P1r vs P2r would indicate a homogenous performance so the grouping between accepted

PI and between no accepted PI could be considered as a proper starting point for the remainder of the analysis.

Statistically significant differences with a probability of less than 5% ( $p < 0.05$ ) was considered.

## **RESULTS AND DISCUSSION**

Descriptive analysis for all drugs. Table 2.

	Period 0	Period 1	Period 2
Patients choosen for intervention (N°)	3834	4215	4317
Intervention patients (N°)	55	158	75
Pharmaceutical Interventions (N°)	71	229	96
Gender (%)	63.64% Women 36.36% Men	54.43% Women 45.57% Men	64% Women 36% Men
Age ( $\bar{x} \pm DE$ )	82,54 $\pm$ 8,93	77,88 $\pm$ 13,01	79,85 $\pm$ 10,76 <sup>c</sup>
MDRD-4( $\bar{x} \pm DE$ )	28,22 $\pm$ 8,17	30,39 $\pm$ 8,71	31 $\pm$ 11,41 <sup>c</sup>

Table 2. Descriptive data. <sup>c</sup>  $p < 0.05$  (no significant differences in age and MDRD-4 average at the three periods).

Both period 0 (SONAR applied retrospectively) and period 2 (one year after the introduction of SONAR) the "start up" period is complete and the application works 100%, generating great knowledge on drug use in RF at health professionals resulting in fewer interventions in both periods. The number of interventions is reduced from period 1/implementation (229) to period 2/ a year later implementation (96) reflecting the educational effect.

The average age is around 80-90 years in the three periods: the elderly is more likely to suffer adverse reactions, including from mismanagement of drugs in RF, both for pharmacokinetic reasons as pathologies or existing comorbidities.

The average MDRD-4 is around 30 -40 ml / min / 1.73m<sup>2</sup> in the three periods: renal function decreases with age. As a results in certain situations the GFR becomes unstable and easily fall below 60 ml / min / 1.73m<sup>2</sup> and making necessary adjusting drugs prescribed.

Levofloxacin is at all three periods the drugs with the broad number of PI: 17 (24%) PI period 0; 57 (24.9%) PI in period 1 and 29 (30.2%) PI in period 2.

Most interventions are performed on patients whose diagnosis involved the cardiovascular, the respiratory and digestive system. These systems are related pathologies / most frequent comorbidities in elderly patients (heart diseases, brain-vascular diseases, diabetes, COPD, etc.), many of the drugs to treat them suppose an increased risk of DRPs.

In period 0, all PI were considered theoretical. In period 1 and 2, the degree of acceptance is 47.6% (109) and 77.1% (74) respectively. The degree of acceptance of the PI is high and increases a year after the implantation of the tool generating an increased confidence in the PI as a result.

The PI percentage made in the drugs selected in the period 0, 1 and 2 is 64.8%, 39.7% and 43.75% respectively.

The effectiveness and safety analysis is divided into several steps:

- **Are there significant differences in effectiveness and safety between P1a vs P2a and between P0 vs P1r vs P2r?**

We hypothesized that PI accepted by the physician at least maintain the effectiveness while toxicity of the drug is reduced relative to the non accepted interventions. In order to make the comparison between accepted and non accepted interventions, we shall establish a group between periods and also demonstrated that among these groups there were no significant differences indicating homogeneous performance.

In P1a vs P2a analysis significant differences in effectiveness are present ( $p < 0.05$ ), while in the safety analysis, the differences are not significant ( $p = 0.826$ ). It is considered appropriate to assume differences in effectiveness (despite a possible loss of statistical power) when security is a key point in our analysis.

Among P0 vs P1r vs P2r no significant differences on effectiveness ( $p = 0.623$ ) and safety ( $p = 0.985$ ) is observed, the groups are homogeneous. The grouping of accepted and non accepted PI could be considered correct and it is the starting point for the rest of the analysis.

- **Effectiveness and safety globally analysis in selected drugs.**

The effectiveness remains, since there is no significant difference between accepted and non accepted PI ( $p = 0.492$ ). The toxicity is higher in PI non accepted ( $p < 0.05$ ).

- **In which drugs PI are more relevant from a clinical point of view? The same analysis was performed in each selected drug.**

In the four selected drugs effectiveness remains. Effectiveness is expected to remain equal despite dose adjustment and / or increase dosing interval. In all selected drugs reduced toxicity in PI accepted is observed however this was statistically significant ( $p < 0.05$ ) only in levofloxacin.

Is important to emphasize the interventions in the therapeutic group of antibiotics, these being related common adverse reactions in patients with RF. An adequate dosage renal adjustment helps minimize the appearance of them.

- **Analysis by system, gender, age and duration of treatment:**

The effectiveness remains, no significant difference between accepted and non accepted PI in systems that involves diagnoses of patients where PI were made, and between men and women. Three intervals of age  $\leq 80$ , 81-86 and  $\geq 87$  years and two intervals of duration of treatment:  $\leq 9$  days old  $\geq 10$  días were defined. The effectiveness remains, no significant difference is observed between accepted and non accepted PI in each interval.

Concerning toxicity, at all systems, at all ages and duration of treatment intervals and at both genders, reduced toxicity in accepted PI is observed, however this was statistically significant ( $p < 0.05$ ) only in the cardiovascular system, in women (a possible explanation is the larger sample size although the prevalence of CKD in women is higher and they also have a GFR 8% lower than men, regardless of age, therefore an intervention at this level and lower levels of GFR can significantly influence in the toxicity) in patients  $\geq 87$  years (the older the patients GFR is lower so interventions at this level result in greatest benefit in reducing toxicity) and durations of treatment  $\geq 10$  days (longer drug exposure increased risk of toxicity especially in situations of impaired renal function where the accumulation of toxic metabolites lead to the appearance of adverse reactions especially if an adequate dosage adjustment is not performed).

### **Kind of toxicity found.**

During the analysis of effectiveness and safety certain PI (exitus, treatment changes, shorter durations of treatment etc.) were considered not evaluable so the evaluation of the parameters was inappropriate.

Toxicity found in evaluable PI in the three periods described below:

- Levofloxacin (34% adverse reactions): 14% serum creatinine elevation, 10% Central nervous system disorders (increase headache, seizures), elevated transaminases 5%, 3% diarrhea and 2% hypersensitivity reactions.

The fluoroquinolones renal toxicity is uncommon and published literature, especially in levofloxacin, is rare. In the absence of another symptom, despite elevated plasma creatinine, must keep us alert to avoid possible damage from drugs nephrotoxicity.

Quinolones may decrease seizure threshold. In our study we found a case where levofloxacin, not renal dose adjustment, can help to reduce the epileptic threshold jointly with imipenem increasing the risk of seizures.

- Metoclopramide: 6% adverse reactions related to the occurrence of extrapyramidal reactions.
- Ranitidine (33% adverse reactions): elevated transaminases 14% and 19% central nervous system disorders (delirium and hallucinations).
- Metformin (27% adverse reactions): 18% gastrointestinal disorders (nausea and vomiting) and 9% lactic acidosis.

## **CONCLUSIONS**

In the light of the results it can be concluded that:

1. SONAR helps to reduce toxicity while remains effectiveness of drugs in patients on which PI are made.
2. The most relevant interventions, in terms of ensuring effectiveness and increased safety, are in patients receiving levofloxacin, in patients whose diagnosis involved cardiovascular system, in women, older patients (group > 87 years) and treatment duration > 10 days.
3. The degree of acceptance of PI is high.
4. SONAR generates learning effect and PI confidence in health professionals.
5. SONAR as a tool based on interoperability concept:
  - Increases the quality of the PC ensuring effectiveness and safer use of drugs.
  - Strengthens the pharmacist figure as a key part of the multidisciplinary team of patient care.
  - It fulfills the gap of the lack of published evidences of the clinical impact of PI in patients with impaired renal function.
  - Increased efficiency DRPs detection process.
  - Allows an optimization of the time spent by the pharmacist in carry out interventions.
  - Generate consensus and well documented recommendations, consistent with the available scientific evidence.
  - It is flexible and prevents excess alerts.
  - It can be easily implemented with multiple rules and criteria to the detection of another DRPs.

